

THESIS

MUNICH

1968

Elektrokardiographische
Untersuchungen
am Meerschweinchen nach
Diphtherie-Intoxikation

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

CHRISTINE THOMA

1968

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissar. Direktor: Prof. Dr. med. M. Kaess

Elektrokardiographische Untersuchungen am Meerschweinchen
nach Diphtherie-Intoxikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Thoma

aus

Pilsen (CSR)

Jahr
1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frick

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kaess

Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1968

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
A) LITERATURÜBERSICHT	
I. Diphtherie	
1. Gestalt	1
2. Pathogenese	8
3. Pathophysiologie	18
II. Polyneuritis diphtherica	
1. Nosologische Beziehung	31
2. Symptomatik	43
3. Formale Genese	62
4. Funktionswandel	78
5. Gestalt	89
III. Myocarditis diphtherica	
1. Nosologische Stellung	99
2. Symptomatik	105
3. Formale Genese	106
4. Funktionswandel	121
5. Gestalt	130
IV. Das Ekg bei Diphtherie	
1. Reizbildung	138
2. Erregungsleitung	146
V. Das Ekg des Meerschweinchens	
1. Methodische Probleme	156
2. Form und Zeitwerte	
B) VERSUCHE	
I. Material und Methode	166
II. Ergebnisse	
1. Das Normalbild des Meerschweinchen-Ekg	167
2. Pathologische Veränderungen durch Diphtherietoxin	168
III. Diskussion	
1. Eignung der Elektrokardiographie im Meerschweinchenversuch	172
2. Bild- und Ablauftypisierung des diphtherischen Ekg	175
IV. Zusammenfassung	184
C) LITERATURVERZEICHNIS	

A) LITERATURÜBERSICHT

I. Diphtherie

1) Gestalt

a) Historie

Der Begriff Diphtherie als ätiologische Einheit existiert seit dem 19. Jahrhundert. Die Vielfalt der historischen Bezeichnungen für die einzelnen klinischen Erscheinungsformen erschweren den Überblick über das tatsächliche Vorkommen und die Verbreitung der Krankheit.

Im zweiten Jahrhundert n.Chr. beschreibt Aretaios von Kappadozien (nach Gins-145) ein Krankheitsbild mit Geschwüren: "pestartig und tödlich, breit, hohl, unrein, mit einem weißen oder dunklen oder schwärzlichen Belag an den Mandeln sitzend. "Das Tiefergreifen dieser "Aphthen" nennt er "Eschara" (Schorf). Aetius von Amida (nach 145) legt im sechsten Jahrhundert eine Schilderung dieser aus Ägypten und Syrien stammenden Geschwüre nieder.

Mittelalterliche Chronisten verzeichnen etliche, an Diphtherie anklingende Seuchenzüge. Erst im sechzehnten Jahrhundert finden sich in der Chronik des Frank von Wörd (nach 145) nosographische Umriss: "In diesem Jahr (1517) entstun eine unbekant Seuch unter den Menschen, daß den Leuten die Zung und Schlundt, gleich als mit Schimmel überzogen, weiß wurden, weder essen noch trinken konnten oder mochten, mit einem Hauptwehe, nicht ohne pestilenzisches Fieber, welches die Leut von Vernunft und Sinnen bracht." Die Verseuchung Europas dürfte wellenförmig bis ins achzehnte Jahrhundert fortgeschritten sein. 1752 wird die Diphtherie in New York festgestellt, gefolgt von weiteren Ausbrüchen in den damaligen englischen Kolonien

Der schottische Arzt Home beschreibt 1765 das Bild der membranösen Larynxdiphtherie unter dem Namen "Croup", in der Meinung, daß dieser auch im Gefolge von Masern, Blattern

Keuchhusten auftrate. Die Pharynxdiphtherie gilt zu dieser Zeit als vollkommen andere Krankheit (Synonyma: Rachenbräune, Angina maligna, gangraenosa, scorbutica oder ulcerosa). Dieser Dualismus erhält sich in Deutschland bis Ende des neunzehnten Jahrhunderts. Bretonneau (60) weist 1826 den Weg zur uniformen Auffassung, indem er den Begriff "diphthérie" für die "inflammation pelliculaire connue sous le nom de croup, d'angine maligne, d'angine gangreneuse.." prägt. Sein Schüler Trousseau (452) weitete 1861 die "Diphtheritis", als spezielle lokale Entzündung verstanden, zur "diphthérie" mit spezifischen Allgemeinercheinungen, ergänzt die durch Bretonneau skizzierte Klinik, indem er die "diphthérie maligne" (Diphtheria gravis, toxica, necroticans) als toxische der "forme infectieuse" gegenüberstellt. Auf der theoretischen Basis miasmatisch-kontagiöser Ansteckung setzt sich allmählich die Ansicht durch, beispielhaft Oertel (312) 1871, daß man "die Diphtherie wohl als eine allgemeine Infektion anerkenne, die aber als locale Erkrankung beginnt und in nicht bestimmbar-
en Zeiteinheiten zur allgemeinen wird."

An deren Existenz -so erklärte Rokitansky (357) vor 1850 die Diphtherie noch für "eine französische Flunkerei- war nicht mehr zu zweifeln, nachdem sich um die Jahrhundertmitte eine Epidemiewelle westwärts über Europa breitete und durch kontinuierlichen Anstieg, bei synchronem Verlauf in Amerika, bis 1890 zur Pandemie wurde.

Der Schweizer Klebs entdeckte 1883 den Erreger im Methylenblaupräparat von Membranabstrichen. Entscheidende morphologische Kriterien beschreibt Löffler (265) 1884: " Diese Stäbchen sind höchst eigentümliche Gebilde; sie sind häufig an einem Ende kolbig angeschwollen; bisweilen zeigen sie nach der Färbung dunkle Punkte an den Polen; ihre Größenverhältnisse sind sehr variabel, so daß das Bild einer solchen Reinkultur ein außerordentlich buntes ist." Die Schlußfolgerung bezüglich der Ätiologie waren endgültig gesichert,

nachdem die Reproduktion der Membranbildung im Tierexperiment mit dem von Roux und Yersin sowie Löffler 1888 gewonnenen Diphtherietoxin gelang, des weiteren Löffler in den 90er Jahren das Keimträgertum aufzeigte.

b) Typisierung

Die Diphtherie ist eine akute Lokalinfection, verursacht durch eine Ektotoxin bildende Art der pathogenen Gattung *Corynebacterium*. Der spezifische Anteil der Erkrankung reduziert sich im wesentlichen auf die Lokalisation der Diphtheriebakterien, das Tempo der Reaktion und das immunologische Geschehen (Höring-194). Zwar erzeugt "die Übertragung desselben Ansteckungsstoffes immer nur dieselbe Krankheit" (Ziemssen), doch ist selbst die spezifische Giftwirkung an den Organismus gebunden. Indes steht die Klärung wesentlicher Probleme, so der Toxikogenese der Erreger, der chemischen Natur des Toxins, der Toxin-Antitoxin-Bindung, der Pathogenese, besonders im Hinblick auf den Toxineingriff in die Funktionen des lebenden Organismus, noch aus.

Das klinische Bild variiert nach den drei pathogenetischen Hauptfaktoren: der lokalen Gewebsreaktion, den Allgemeinsymptomen der Infektion bzw. der hyperergischen Allgemeinreaktion sowie der Intoxikation. Die Nomenklatur orientiert sich an Topographie (Tonsillar-, Larynx-, Nasen-, Wund-, Hautdiphtherie) an Dynamik (lokalisierte, progrediente, toxische Diphtherie), am Gewebscharakter (Ödem-, hämorrhagisch-nekrotisierende Diphtherie) und zeitlicher Manifestation der Fernwirkung (primär, sekundär toxische, protrahierte Form) (Ströder, Niggemeyer -434). Die Bezeichnung "toxisch" gilt für ein klinisches Hervortreten der Allgemeinvergiftung, zwar bei jeder Form der Krankheit nachweisbar, doch am relevantesten bei Lokalisation des Primäraffektes im Rachen (Hinsbergh -189) oder kombiniert mit Larynx, auch Rachen-Nasenraum (Buchborn -63). Auf primäre Kehlkopfdiphtherie entfallen kaum para- oder metadiphtherische

Komplikationen. Kardinalsymptome toxischer Verlaufsformen sind (Hottinger -202):

- 1.) Ausgedehnte Beläge in Rachen-Nasen-Raum, mit Neigung zu Nekrose,
- 2.) peritonsilläres oder periglanduläres Ödem,
- 3.) spezifischer, süß-leimiger Foetor ex ore,
- 4.) bleich-cyanotisch bis livide Gesichtsfarbe,
- 5.) Herz- und Kreislaufveränderungen,
- 6.) erhöhte Blutungsneigung,
- 7.) schweres, oft unstillbares Erbrechen,
- 8.) Lebervergrößerung bei Druckschmerzhaftigkeit,
- 9.) Nierenschädigung,
- 10.) Lähmungen.

Initialtoxische Formen mit frühzeitigem Auftreten von Symptomen lassen weitere nur zum Teil giftspezifische Folgen erwarten. Bei protrahierterem, subtoxischem Verlauf dürfte die Grenze später, vor allem die neurologischen Erscheinungen betreffend, mit einem etwa 62-tägigen Intervall gesetzt sein (Ströder, Niggemeyer -434). Die Auseinandersetzung des Organismus mit dem toxischen Agens vollzieht sich in kontinuierlicher Folge an einer Reihe von Organen und Organsystemen, deren Auslese, Signum des eigentlich Reizspezifischen, rätselhaft bleibt. Den Eindrucksschubförmigen Verlaufs mit nahezu rhythmischen Intervallen vermitteln augenfällig die elektrocardiographisch erfaßbaren Myocardstörungen, sowie Nervenschäden. Die Eintrittstermine deuten eine Affinität gegenüber gewisser Innervationsbereiche an, abgesetzt etwa in Gestalt des Hirnnervensyndroms und der Gliedmaßenlähmungen, korreliert mit histopathologischen Befunden (Colonello -82). Die Komplikationen sind zwar ätiologisch einheitlich, jedoch pathogenetisch und klinisch teilweise different. Sie werden als Symptome der unterliegenden Krankheitsursache, nicht als echte nosologische Entitäten klassifiziert. Vor allem Myocarditis, Nephritis und Polyneuritis sind als syndromale Begriffe abzugrenzen.

"Das Problem der Pathogenese der toxischen Diphtherie erscheint eng verknüpft mit der Frage nach dem Entstehungsmecha-

nismus der diphtherischen Komplikationen bzw. metadiphtherischen Erkrankungen. Begründet ist diese der Klinik entstammende Anschauung vor allem durch die weit über jede zufällige Häufung hinausgehende Parallelität zwischen Schwere der initialen Komplikationen und Frequenz der metadiphtherischen Erkrankungen in jeder größeren Statistik. Eine absolute Gesetzmäßigkeit kann jedoch hier wie bei jedem biologischen Geschehen nicht erwartet werden" (Niggemeyer, Dubrauszky -306).

c) Pathomorphose

Die Begriffe "Gestaltwandel" (Doerr), "Pathomorphose" (Hellpach) an Stelle des veralteten "Genius epidemicus" erfassen jede außerhalb des natürlichen Krankheitsablaufes gelegene Wandlung, nicht nur hinsichtlich Raum- und Zeitgestalt, sondern auch Mortalitätsfrequenz. Soweit dieser natürlich -biologische Vorgang in seiner Genese gedeutet werden kann, kommen "sowohl Änderungen des Erregers als auch Änderungen der Konstitution des Wortorganismus als ursächliche Faktoren dieses Geschehens in Frage" (Köhn, Jansen -235). Das Studium der Infektionen kompliziert sich in den Umweltbeziehungen, speziell Fragen der mikrobiologischen Ökologie.

Die Diphtherie gilt als klassisches Beispiel einer spontanen, nicht therapeutisch bedingten Charakterwandlung. Das klinische Gesicht kann jedoch ebenso von epidemiologischen Fakten verändert werden. Daher wird von anderer Seite der Einwand gebracht, nicht die Diphtherie habe sich gewandelt, sondern lediglich die Verlaufsform der einzelnen Epidemien.

Die Häufigkeit unterliegt einem deutlichen Wechsel mit säkularen Schwankungen, fünf-bis zehnjährigen Intervallen und jahreszeitlichen Verteilungskurven. Während der Herbst-Winter-Gipfel über Virulenzschwankungen der Erreger (Wildführ -484) auf klimatische Disposition weist, entziehen sich erstere befriedigender Erklärung. Nach dem bedeutsamen

Morbiditätsgipfel in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts folgten deutliche Kulminationen mit beiden Weltkriegen. Während in epidemiefreien Zeiten mitigierter Verlauf bei Überwiegen der Kehlkopfdiphtherie vorherrscht, läßt jedes Ansteigen einer Verdichtungswelle das Phänomen der Pathomorphose durchbrechen, wenngleich der Charakter einer Epidemie in weitem Spielraum variiert. Nach 1926, parallel mit fortschreitender aktiver Immunisierung der Jugendlichen und allgemeinem Durchseuchungsrückgang, trat der Anteil an schweren, toxischen Erkrankungsformen besonders deutlich hervor. Die Pharynxdiphtherie nahm überhand. Die häufiger und früher einsetzende Herzschiädigung bei spärlichem Lokalbefund war neu. Andere Organe zeigten das übliche Bild: Milzvergrößerung, Nierenschädigung, Nebennieren o.B. (Zikowsky -494, Behr -34, Hinsbergh- 189).

Der Anstieg der Morbidität brachte neben einem Hervortreten toxischer Komplikationen einen bemerkenswerten Wandel in der Altersgliederung mit sich. Allein im Spielalter wurden Groupfälle vermerkt; alle weiteren Altersklassen beteiligten sich an der Verschiebung. Insbesondere das Alter zwischen 16 und 25 Jahren erschien prädestiniert, darunter merklich die Frauen (Sturm -436). Nach den Unterlagen der Gesundheitsverwaltung Hamburg waren im Jahre 1945 nicht weniger als 48,7% der Diphtherie-Fälle über 20 Jahre alt (Scheid -376). Mit zunehmendem Alter sinkt die Mortalität. (Niggemeyer -304), Hinsberg -189).

Eine Wechselbeziehung der Alterspathomorphose, die bis in das derzeitige Seuchental bestehenblieb, mit der Schutzimpfung ist ungeklärt. Statistiken zufolge kann sie mit und ohne Immunisierung eintreten.

Die These einer wechselnden Anfälligkeit der Generationen läßt sich schwer mit einer bakteriologischen Erfassung der epidemischen "Periodizität" in Einklang bringen. Wildführ (482) vermutet aufgrund tierexperimenteller Befunde Virulenzsteigerung, bedingt durch Veränderlichkeit des Typ mitis, Auftreten von Gravisstämmen mit deutlicher Toxizitätsstei-

gerung nach Passagen im spezifisch immuren Organismus. Bei endemischer Seuchelage findet sich vorwiegend Typ gravis, der und nach einer Verdünnungswelle Typ mitis. Die Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirtsempfänglichkeit wird vermutet (Wildfuhr -482, Glaubert -49). "Die Konsequenz unserer Untersuchungen ist, daß primär durch endogene und exogene Faktoren -nicht zuletzt häufigen Erregerkontakt- bedingte Änderungen in der Reaktionslage großer Bevölkerungskreise sekundär zu Verlust und Neuerwerb von Fähigkeiten bezgl. einer Zuchtauswahl bei Erregerstämmen führt." (Niggemeyer -304).

Die Gestaltung des Epidemieverlaufs wird zudem von exogenen Einflüssen geprägt, etwa der sozialen Situation, hygienischen Gegebenheiten, Notzeiten. Bemerkenswerterweise finden die Mangeljahre mit Ende des ersten Weltkrieges und Inflation, -alle Bevölkerungsschichten waren unterernährt-, keine nennenswerte Resonanz in den Morbiditätsstatistiken für Diphtherie, wie etwa für Scharlach, Keuchhusten, Masern zutreffend (Bodechtel -47). Demgegenüber schienen die weiten Epidemien während des zweiten Krieges in Europa und Asien durch allgemein erschwerte Lebensverhältnisse, ständige Bevölkerungswanderung sowie Verwirrung spezifischer Immunisierungsschemata gebahnt (Tkacheva -447).

Seit Herbst 1947, gleichzeitig mit Schwinden der terminalen Welle toxischer Säuglingsdiphtherie, ursächlich ungeklärt, (Ströder, Niggemeyer -432), fiel ein Umschlagen zu landesweiten Verlaufsformen mit nur sporadischem Auftreten schwerer Diphtherie auf. Die klassische Erscheinung wurde bei Säuglingen, Kindern und auch Erwachsenen beinahe zur Regel. Bei fehlender Immunität ist die Erkrankung an keine Altersklasse fixiert. Die besondere Anfälligkeit der Kinder scheint in entwicklungsgemäßen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten begründet zu sein (Ströder -431).

Die Morbiditätsfrequenz sinkt in Westeuropa und Deutschland, sogar in Zonen, wo keine prophylaktische Immunisierung angewandt wird, laufend ab. Eine Durchseuchungsverlangsamung

äußert sich in der geringen Zahl der Keimträger wie in der Übermäßigen der Schicknegativen aller Altersgruppen. Hütter (207) fand 1962 bei Testung von Kindern einen erschrecklich hohen Immunisierungsgrad bei Säuglingen, einen ungenügenden bei Schulkindern mit nur 50-60 % Schickpositiven. Ein Zusammenhang des derzeitigen Seuchentals mit der fehlenden Immunisierung wird abgelehnt (Drügemeier -100), ein angeblicher unbekannter Mangel an hochvirulenten Erregersorten erwogen (Niggemeyer -308). Der Pendelrhythmus der Epidemiefrequenz erscheint nicht durchbrochen, daher eine weitere Präimplaxe mittels Schutzimpfung indiziert.

2) Pathogenese

a) Lokalinfektion

Die auf Grund ihrer Variabilität und Polymorphie schwer zu klassifizierenden Corynebakterien stehen in naher systematischer Beziehung und Antigenverwandtschaft zu Schleimhautsymbionten. Sie vermehren sich im allgemeinen nur im Wirt, als Störung dieser Beziehung resultiert eine "Symbiosekrankheit", damit reine Anthroponose (Höring -194). In dem komplizierten Wirt-Gast-Verhältnis sind alle Übergänge zwischen "Kommensalismus" und vernichtendem "Parasitismus" möglich. Die Unterteilung dieser Bakterienspezies in pathogene und apathogene Keime kann nach Morphologie, Kolonieform, Enzymleistung, Antigen- und Giftstoffbestand erfolgen. Hammerschmidt (168) machte 1924 den ersten Versuch einer kulturellen Trennung. Die Schule von Leeds traf eine Differenzierung nach Morphologie der Kulturen sowie biochemischem Verhalten. Der Typ mitis, fast durchweg von Keimträgern beherbergt, soll klinisch harmlosere Erscheinungen hervorrufen, Typ intermedius die progrediente Diphtherie; die Gravisform fördert die maligne, toxische Erkrankung mit Ödemen, Herz-, Nieren-, Nervenschädigung. Diese Korrelation mit dem klinischen Bild versagt im Einzelfall, zeigt sich insofern berechtigt, als

in Epidemien typische Formen, im Seuchental davon abweichende, "atypische" Stämme vorherrschen. Typenwechsel und Virulenzänderung werden durch Tierpassagen, Phageneinwirkung sowie in Bouillonkulturen unter Speichелеinwirkung oder Milieuänderungen, zum Teil auch Rückführung erreicht (Wildführ - 482, 485, Schmidt -393).

Die absolute Wertung der Pathogenität als Speziesmerkmal schließt in Analogie zur Empfänglichkeit des Makroorganismus Intensitätsschwankungen nicht aus. Die Virulenz ist eine relativ stabile Stammeigenschaft, der Disposition des Organismus vergleichbar, individuellen Schwankungen und Umwelteinflüssen zugänglich. Für das *Corynebacterium diphtheriae* ist Virulenz durch Toxizität (ca. 75%) und Invasionsvermögen (ca. 25%) bedingt (Grumbach -156). Als Maß der Virulenz gilt im allgemeinen die Menge des unter Standardbedingungen produzierten Toxins. Diese Prüfung zeigt nicht die Pathogenität des jeweiligen Erregers an. Umgekehrt gibt die Untersuchung der Pathogenität nur Auskunft über die Toxinogenität, wenn sie über den sog. Virulenztest am Meer-schweinchen erfolgt. Wegen der Inkonstanz der Toxinbildung sind diesbezügliche Befunde im Einzelfall beschränkt verwertbar. Noch fehlen exakte Maßstäbe zur Beurteilung der Begriffe Virulenz und Infektiosität in der Klinik.

Die Keimträgerquote liegt in epidemiefreier Zeit etwa um 0,5 bis 2%, bei Erwachsenen höher, nach einer Seuche um 7% (Gegenbauer -143). Für den Organismus bedeutet dies einen von der Toxizität des Stammes abhängigen Antigenstimulus. Bei lokalisierten Diphtherien liegen in 72,5%, bei toxischen in 100 % toxinogene Erreger vor (Niggemeyer, Dubrauszy -306). Ein negativer Befund ergibt sich meist innerhalb 2 bis 6 Wochen (Apitz -11). Die Vergiftung endet durch prinzipielle Virulenzminderung der Keime. Alle toxinogenen Erreger sind im Prinzip Lokalinfektionserreger. Der Kontagionsindex (0,1 bis 0,2; für toxische Diphtherie 0,09) ist so niedrig, da die Infektionshaftung trotz Abhängigkeit "exogener Ansteckung" bzw. epidemischer Ausbreitung eine entsprechende Disposi-

tion voraussetzt. Auf Grund einer Lokalempfänglichkeit bei weitgehender Artresistenz bleibt die Auseinandersetzung zwischen Erreger und Organismus örtlich beschränkt. Vorausgehende spezifische oder paraspezifische Einflüsse stellen eine Sensibilisierung der Auslösung voran. Die Keimhaftung verläuft biphasisch. Dieser pathogenetische Faktor ist der Gruppe der Anginakrankheiten sowie einiger akuter Darmerkrankungen eigen (Höring -193). Individuelle und altersgemäße Schwankungen hängen eng mit der anatomischen Beschaffenheit und der unklaren Physiologie der Tonsillen zusammen, deren Prädilektion eine Voraussetzung der toxischen Diphtherie sein kann. Sie reagieren jedenfalls als Teil des RES und als Immunisierungsdrüse bei allen allgemeininfektösen und -toxischen Prozessen histologisch und klinisch mit. Die funktionelle Bedeutung scheint mit dem Alter abzunehmen. Für den Infektionsablauf bei einem voll empfänglichen Wirt ist -so Amies (7)- neben der Toxigenität der Bakterien die Wirksamkeit der primären entzündlichen Gewebsantwort von Belang. Führendes Symptom der Krankheit ist der diphtherische Belag auf Schleimhaut oder Wunde, Ausdruck der Erregerwirkung sowie des Fixationsvermögens des Organismus. Die Diphtheriebakterien rufen a priori eine fibrinöse Entzündung hervor: auf Plattenepithel als fibrinös-leukocytäres Exsudat mit Epithelnekrosen eine "diphtherische Membran" kennzeichnend, auf Zylinderepithel (mit starker Basalmembran) als serofibrinöses Gerinnsel eine croupöse oder Pseudomembran.

Der extracelluläre Keimaufenthalt, bedingt durch die Lokalempfänglichkeit, charakterisiert den Prozeß: die Krankheit verläuft ohne innere Gesetzmäßigkeit, nach einer zeitlich nicht normierten Inkubationszeit (Stunden bis 5 Tage) durch nur ein Stadium typisiert, das der Organmanifestation. Der Zeitfaktor wechselt, bleibt durch prinzipielle Beschränkung episodisch. Die Keimausbreitung erfolgt, abhängig von der Vermehrung im Sinne des Massenwirkungsgesetzes, daher dem Zufall unterworfen, per continuitatem.

Eine Bakteriämie wird immer wieder vermutet, d.h. eine Allgemeininfektion mit Generalisation und sekundärer tonsillogener Ausscheidung (Paschau -328). In schweren Fällen kann transitorische Bakteriämieausschwemmung, wahrscheinlich während der Inkubationszeit, abklingen eintreten (Höring -193)(Wildführ -483). Der Erregernachweis bleibt jedoch Ausnahme (Chiari - 73, 75).

b) Allgemeinreaktion

Wie die Gruppe der Anginakrankheiten geht die Diphtherie meist mit einer kurzen Initialphase einer hyperergischen Ganzheitsreaktion einher. Sie hebt sich dadurch von den rein lokalen Infektionsprozessen ab und nähert sich den cyotischen, deren Kriterium, die intracelluläre Endotoxiose, die Voraussetzung spezifischer Immunisierung und Allergisierung darstellt (Höring -193). Bei fehlender Immunität bedingt die während der Inkubationsspanne erfolgende Toxinbildung fast ausschließlich das Bild dieser "initialen Allgemein-erkrankung" (Amies -7). Dabei ist eine Vielzahl unspezifischer Kräfte am Werk, deren Einfluß auf den weiteren Krankheitsablauf relativ unbekannt ist.

Die einer inadäquaten Reizung folgende Reaktion des neurohormonalen Regelsystems äußert sich als Wirkungsspiel zwischen begrenzter Örtlichkeit und Gesamtorganismus, wobei sich lokale und allgemeine Symptome meist nur graduell, nicht prinzipiell unterscheiden, etwa lokale Hyperthermie-Fieber, lokale Schwellung -allgemeine Kochsalz- und Wasserretention, lokale und allgemeine Gefäßdilatation. Das führende Symptom der Diphtherie, der membranöse Schleimhautbelag, unterscheidet sich so nur quantitativ von den Allgemeinerscheinungen. Die infektiöse Gleichgewichtsstörung reguliert sich zwischen örtlichem Granulationswall und zellulärer wie humoraler Abwehrschranke des Organismus ein. Solange eine kontinuierliche Erklärung der Genese des Haftvorgangs aussteht, bleibt jedoch die Rolle des Lokalprozesses als Bindeglied zwischen

Infektion und Allgemeinreaktion offen. Jellenebach (144) revidierte die konventionelle Meinung als primäres, immunitätsreaktor toxisches Geschehen, zugleich die Basis der Hypothese einer strikt toxischen wie allergischen Genese diphterischer Komplikationen, indem er die Priorität der Allergienintoxikation unterstreicht. Die Lokalerkrankung folge sekundär, in Intensität und Extensität das Ergebnis der besonderen, variablen Reaktionslage des Infizierten. Demzufolge unterliegen die toxischen Fernwirkungen einem quantitativen Gesetz. Die Komplikationserwartung Infizierter ist statistisch nicht erfassbar.

Ein foudroyanter, "typischer" oder mitigierter Verlauf ergibt sich als Resultante eines Kräfteparallelogramms, je nach Überwiegen der Noxe oder der typisierten, genetisch vorgeprägten Ausgleichbegabung (Grundbach -146). Auf Grund der Inkongruenz zwischen lokaler Reizwirkung und resorptivem Vergiftungsbild wird seit Seckel (403, 404) die Hyperergiegenese der Diphtherie betont. Bei intensivem Malsprozeß bleibt die Allgemeinreaktion eher im Hintergrund, wohingegen die toxische Form mit geringfügiger Membranbildung bei perifokalem Ödem dem Bild des protrahierten anaphylaktischen Schocks bis in Einzelheiten gleichen kann. Frühzeitig setzen Albuminurie, Myocardschäden, submucöse und subcutane Hämorrhagien ein. Auch das Versagen der Serumtherapie hebt weniger die Vergiftung als vielmehr eine gesteigerte Sensibilität als Ursache dieses Ablaufs hervor. Zwischen Reizstärke und Reizwirkung besteht im Infektions- wie Immunitätsgeschehen generell keine direkte Proportionalität. Toxinempfindlichkeit ist ebenso wie Allergisierbarkeit eine Arteigenschaft des Wirtes.

c) Intoxikation

Die Vergiftung des Organismus verläuft, unabhängig vom Fortschreiten des lokalen Prozesses, nach dem Massenwirkungs-gesetz. Mit der Keimansiedlung beginnt die Toxinbildung, die sich je nach Stamm in der Menge, nicht Qualität unterscheidet.

Ideale Bedingungen sind Sauerstoff, leicht alkalisches Milieu, Lysogenität, sowie eine bestimmte niedrige Fe-Konzentration. Letztere liegt jedenfalls im Pharynxgewebe über dem Optimum der Toxinbildung in vitro (Schmidt -393). Für Gravistypen scheint keine Fe-Grenzkonzentration zu existieren. Allerdings gehören einige der am stärksten toxinbildenden Stämme, etwa Park Williams VIII, zum Mitis-Typ.

Freeman (126) gelang 1951 die durch Phagen induzierte Umwandlung atoxischer in toxinogene Diphtheriebakterien. Er konnte 4 von 5 avirulenten Mitisstämmen mit einem lytischen Phagen B virulent machen und das gebildete Gift bestimmen. Die virulenten waren die nicht lysierten lysogenen Keime, der 5. Stamm erwies sich als phagenresistent. An der Koppelung der Lysogenität mit der Toxinbildung der Diphtheriebakterien ist nicht mehr zu zweifeln, seitdem Freeman und Morse (127) deren Permanenz nachwiesen, wobei der zugrunde liegende Mechanismus unbekannt ist. Die Umwandlung als Folge der Phageninfektion, nicht einer Transformation, Transduktion oder Selektion einer toxinogenen Mutante sicherte Groman (153). Diese Induktionen gelingen mit verschiedenen Mitis-, einigen Gravis-, jedoch nicht Intermediusstämmen (Zinsser - 495). Das Phänomen, daß Phagen, die gelegentlich von lysogenen, atoxischen Stämmen isoliert werden, andere nicht-toxische in toxinogene umzuwandeln vermögen, erklärt Mouton (291) mit einer Umformungs- neben der Wirtsspezifität der Phagen, die in bestimmten antigenen und immunologischen Fähigkeiten Ausdruck findet. Ein offenes Problem ist, ob avirulente Diphtheriebakterien durch verbesserte Wachstumsverhältnisse, durch Phagen oder mutative genetische Vorgänge etwa bei Keimträgern wieder virulent werden können.

Das eigentliche Toxin, im allgemeinen dem Letalfaktor gleichgesetzt, konnte weder dargestellt noch seine Wirkung aufgeklärt werden. Im Rohtoxin kennt man 24 verschiedene Antigene, darunter zahlreiche proteolytische Enzyme. Durch ein Reini-

gungsverfahren erhielt Pope (335) 1951 ein kristallisiertes Protein, das 3 antigene Komponenten bei Wahrung der wesentlichen Toxineigenschaften aufwies. Nach O'Meara (317) enthält das Diphtheriegift neben dem eigentlichen Toxin, der Fraktion A, das dem von Pope gewonnenen Protein entspricht und für den Tod der Tiere verantwortlich ist, eine B-Komponente, das Invasin. Dieses wirkt in Form eines Spreading-factors als Kapillargift, fördert die Ausbreitung im Gewebe und nimmt die Neutralisation durch Antitoxin. Der B-Faktor wird von allen virulenten Stämmen produziert, nimmt aber gleichmäßig von Gravis- nach Mitisstämmen hin ab und geht durch Kulturpassagen gänzlich verloren. Das Krankheitsbild der toxischen Diphtherie entspricht einer Summationswirkung beider Faktoren, ist weder durch Letalfaktor noch Invasin allein reproduzierbar (O'Meara -318). Niggemeyer (307) gelang es 1955, eine diphtherische Entzündung mit einem im Kulturfiltrat neben dem Letalfaktor isolierten "nekrotisierenden" Faktor, gebildet von Gravis- wie Mitisstämmen, hervorzurufen. Er ist wahrscheinlich für primäre Schleimhautläsion und Infektauftretung von Bedeutung. Weiterhin fand sich eine Mischung von Proteinen mit verschiedenen enzymatischen Aktivitäten (Hämolysin, Desoxyribonuclease, Transferrin, Splitting-Faktor).

Der Bakterienleib weist neben antigen resp. allergen wirkenden Stoffen auch Endotoxine auf. Ein von Niggemeyer und Dutrauszky (306) verwendetes Diphtheriebakterien-Nucleoprotein war nicht toxisch und hatte weder isoliert als Sensibilitätsfaktor noch mit Toxin gemischt einen nachweisbaren Effekt auf die experimentelle Intoxikation.

Nach Seemüller (405) ist das Toxin im Blut an Hämagglutinine gebunden. Infolge dieser Affinitäten kann einerseits die durch Hämolysen bedingte letale Wirkung des Hämagglutinins durch Diphtherietoxin und andererseits die letale Wirkung des Toxins durch Hämagglutinine aufgehoben werden. Im Rahmen von Untersuchungen über das Seemüller-Phänomen stellte

Schiff (387) fest, daß außer Diphtherietoxin auch atoxische Kulturfiltrate des Typ gravis, mitis oder intermedius sowie der Pseudo-Diphtheriebakterien das Meerschweinchen gegen eine mehrfache letale Dosis von artspezifischem Immnhämo-agglutinin bzw. -hämolyisin zu schützen vermögen. Die Hämolysebeschleunigung ist somit keine Eigenschaft des Diphtherietoxins als solchem, sondern auf ein in diesen Filtraten vorhandenes Protein, das "Diphthin" zurückzuführen.

Die Fixierung an Gewebe oder die Eliminierung des Giftes erfolgt im Tierexperiment in Abhängigkeit von der Toxindosis. Nach Verabreichung von 12 DLM ist beim Kaninchen nach einer Stunde die Hälfte, nach zwölf Stunden kein Toxin mehr nachweisbar (Wildführ -485).

Im Hinblick auf die merkwürdige Rolle des Zeitfaktors bei der Toxinwirkung wird immer wieder ein Allergeneffekt vermutet. Die antitoxische Immunität, im Gegensatz zur anticyclischen dem Massenwirkungsgesetz unterlegen, ist ein ganzheitlicher Vorgang, bei dem Serum und Zellen unter der Herrschaft des Zeitfaktors gemeinsam agieren, die rein humorale Toxin-Antitoxin-Bindung also nur ein Teilmechanismus. Sind die entsprechenden zeitlichen und quantitativen Relationen zwischen Antigen und Antitoxin nicht gegeben, so führt diese Konstellation zur Überempfindlichkeitsreaktion (Letterer -259). Die Antikörperproduktion ist keine Funktion spezifisch differenzierter Zellen. Das Zentralnervensystem zeigt eine sehr gute Antitoxinbildung gegen Diphtherietoxin. (Friedemann 1939, zit. nach Letterer -259). Im Normalfall produziert der Körper zwei Arten von Antitoxin: nicht präcipitierendes und präcipitierendes, zugleich Komplement bildendes Antitoxin. Dieses überwiegt wahrscheinlich zu einem späteren Zeitpunkt, könnte daher zur Genese metadiphtherischer Erscheinungen beitragen (Grumbach -156).

Bei Allergie gegen Diphtherietoxin werden ausschließlich nichtpräcipitierende Antikörper (Reagintyp) festgestellt,

meßbar an der Hautsensibilisierung (Sofortreaktion) sowie der Fähigkeit, Diphtherietoxin zu neutralisieren. Die für Reagine charakteristische Eigenschaft der festen Bindung an Gewebszellen beruht nach einer ungewissen These von Augustin (18) darauf, daß zwei Valenzen verschiedener Spezifität vorliegen, eine gegen das Allergen, die andere gegen den körpereigenen Molekülkomplex im Gewebe, dessen Verbindung mit dem Allergen erst die antigene Wirkung ermöglicht. Die Schleimhautzellen als den natürlichen Auffangstellen allergener Stoffe müßten diese antigene Substanz, denkbar als Mucopolysaccharid, bevorzugt aufweisen. Bei Menschen allergischer Disposition entstehen nach der Komplexbildung mit Allergenen auch lokal die Reagine, die an den Schockorganen lange sessil bleiben, durch überschüssige Produktion auch ins Blut gelangen und die passive Übertragung der Allergie ermöglichen.

Neben dem Antitoxin finden sich im Normalfall nach stiller Feiung, manifester Erkrankung oder aktiver Immunisierung auch agglutinierende Antikörper im Serum, des weiteren gegen Invasin, nekrotisierenden Faktor und Diphtheriephagen gerichtete Antikörper. Durch somatische Bestandteile toxinogener wie atoxischer Stämme wird eine typenspezifische antibakterielle Immunität ausgelöst. Eine allmählich auftretende zelluläre Immunität, insbesondere der Rachenschleimhaut wird diskutiert. Die lokale Resistenzsteigerung, eine Reifung könnte die Empfänglichkeitsabnahme mit dem Alter erklären (Höring - 194). "Anscheinend können also zwei immunologisch verschiedene Antikörper-Reaktionen synergistisch bei der Infektabwehr beteiligt sein: die passiv oder aktiv vermittelte antitoxische Abwehr und die antibakterielle Abwehr", die als selbständig, unabhängig vom Antitoxin aufzufassen ist (Schoen - 194).

Im Tierversuch wirkt eine unzureichende passive oder aktive Grundimmunität bei akuter Toxinüberflutung gleich aus: der initiale, allgemeine Vergiftungskomplex wird überlebt,

sogar abgeschwächt, die Quote metadiphtherischer Komplikationen steigt (Niggemeyer, Dubrausky -306). Vorbereitende Toxininjektionen können je nach Dosis bei Reinjektion als Teilschäden summierend wirken oder sensibilisierenden bzw. immunisierenden Einfluß ausüben. Durch Heranziehung von Tierpassagen konnte unter Verwendung von Diphtherietoxin wie auch Pope-Bouillon ein Erscheinungsbild produziert werden, das weitgehend mit der metadiphtherischen Erkrankung des Menschen übereinstimmt. Die Wirkungsintensität des toxischen Agens scheint belanglos zu sein. Von Ratten, die gegen Diphtherietoxin resistent sind, wurden gleichwohl wirksame Präparate gewonnen. Eine partielle Denaturierung als ursächlicher Faktor konnte ausgeschlossen werden. Für die Entstehung des wirksamen Agens ist nach jetzigem Wissen die Lebensfunktion des ganzen Organismus erforderlich.

Die Versuchsanordnung läßt sich so darstellen, als hätte ein Tier die primär anaphylaktoide Reaktion, das zweite unvorbereitet die Folgen derselben zu überstehen. Auf die einfache diphtherische Intoxikation übertragen, ist die Bildung von Autoantikörpern gegen geschädigtes und toxinbeladenes Eiweiß mit Organ- nicht Artspezifität als Determinante zu erwägen und mit dem rhythmischen Auftreten kombinierter Schädigungen an Herz, Niere, Nervensystem in Zusammenhang zu bringen. Die Verabreichung arteigener Gewebe mit bakteriellen Giften regt die Bildung von Autoantikörpern an, wobei das angewandte homologe oder heterologe Gewebe den Organbefall determiniert, die alterierten toxischen Substanzen die Art der auftretenden Schäden zu modifizieren vermochten (Frick -131).

Die Ergebnisse der Übertragung von Pope-Bouillon, als nicht sehr wirksames Antigen, scheinen einer Erklärung vorerst keinen Zugang zu bieten (Niggemeyer, Dubrausky -306), wie auch eine Übertragung auf menschliche Verhältnisse noch aussteht. So sehr die aktive Schutzimpfung mit Formoltoxoid auch heute noch einen unersetzlichen prophylaktischen Wert darstellt, so sehr erwies sich alle "spezifische Therapie"

mit aktiv gebildeten oder passiv übertragenen Antikörpern als Irrtum, das totale Versagen des Ferverserums bei toxischen und hypertoxischen Diphtherieformen wird allgemein oestätigt. Auf jeden Fall wird bei Applikation eine Beachtung der Rolle des Zeitfaktors sowie eine hohe Serumavidität, entsprechend der Befunde O' Mearas ein großer Gehalt an Anti-B-Immunistoffen gefordert (O'Meara -318). Penicillin wie Streptomycin sind ebenso zum frühest möglichen Zeitpunkt indiziert, wenngleich der bakterizide Effekt wenig überzeugte.

Jede ätiotrope Maßnahme, das alte mechanistische Ziel der Beseitigung der "Ursache", erweist sich bei den Lokalinfectionen mit allgemeiner Sensibilisierung als problematisch. Die Einführung der Corticosteroide demonstrierte die Wirksamkeit einer "unspezifischen Therapie" als Angriff am Gesamtorganismus, deren Erfolg bei toxischer Diphtherie freilich umstritten blieb (Deutsch, Rissmann -91), Czickeli -85).

3) Pathophysiologie

a) Neurale Regulation

Die Basis der Normergie wird von Steuerungseinrichtungen behauptet, die dem Verfall in Wechselwirkung, nicht Kausalität entgegenwirken. Übergeordnete Koordination fällt dem Diencephalon zu, weiterhin Impulsen aus sub- und corticalen Sphären zugänglich. Eine Funktionssteigerung ist von einem toxisch bewirkten Funktionswandel (Weizsäcker) zu unterscheiden (Birkmeyer, Winkler -45).

Die Ausgleichsfunktion zur Erhaltung der Homöostase ist verschieden typisiert worden: als Notfallreaktion Cannons (70), neurodystrophisches Syndrom Speranskys (420), neurovegetative Reaktionen (réaction précoce et tardive) im Reilly'schen Phänomen, allgemeine Anpassungsreaktion Selyes (406), ergo- und trophophore Reaktion von W. Hess, sowie als vegetative

Gesamtumschaltung von F. Hoff (195, 196), der das für die Klinik Wichtige besonders betont. Die "Abwehrphase" (Hoff), die "Kampfphase" (Heilmeyer), die "Alarmsituation" (Selye), gekennzeichnet durch allgemeinen Sympathicotonus, ist gefolgt von einer "Heil- und Reparationsphase" mit Reduktion des Gesamtstoffwechsels und Steigerung der Immunkörpertätigkeit als Ausdruck parasympathischer Funktionssteigerung. Diese Zustände sind als verstärkte Schwankungsbreite der normalen vegetativen Phytinik aufzufassen. Zeitlich vor diesen kann ein die Existenz bedrohender Reiz das Schockstadium, die vagotone, histiotrope "Vorphase" auslösen. Diese Primitivreaktion ist protektiver Natur, dient durch generalisierte Reflexausbreitung der Reservierung von Energien, damit auch einem Organschokk Vorschub leistend. Staub definierte die akute Wirkung des Diphtherietoxins als Lähmung des cholinergischen Systems. Früheste Giftwirkung ist, nach etwa achtstündiger Latenz, eine Irritation des Neuroendokriniums mit Tachycardie, Blutdrucksteigerung, Hyperglykämie. Es folgt vorübergehende Reizung des Sympathicus mit Temperatursteigerung, die in betonten Parasympathicotonus überwechselt. In einer dritten Phase kommt es zu Sympathicuslähmung mit Untertemperatur, Puls- und Blutdrucksenkung, Coronarverengung, Permeabilitätssteigerung der Kapillaren und Arteriolen, Cholinesterase- und Histaminhemmung. Zeichen sind Speichelfluß, unstillbares Erbrechen, profuse Durchfälle. Als Letztes erfolgt die Lähmung des gesamten vegetativen Nervensystems. Verschiebungen treten in Abhängigkeit zur Vergiftungsdosis auf (Ströder, Niggemeyer -343).

Nicht nur Infektionen, sondern gleichermaßen reine Vergiftungen zeichnen sich durch protrahierten, undulierenden Erkrankungsablauf aus, der für ein zentrales Verteilungsprinzip spricht. "In der Auseinandersetzung des Diphtherieagens mit dem Vegetativum erblicke ich den Ursprung der Symptomatologie der diphtherischen Allgemeinerkrankung. Sie scheint auch für die generelle Permeabilitätsstörung von

wesentlicher Bedeutung" (Tellenbach- 444). Diese Abhängigkeit der Symptomatik vom neurohormonalen System wurde in zahlreichen Tierversuchen erforscht, vor allem hinsichtlich der Problematik einer zentralen Genese des akuten Gifttodes wie der Organveränderungen.

Komberg u. Mitarb. (361) bezogen das akute Kreislaufversagen auf eine Lähmung des Vasomotorenzentrums. Sie schreiben 1899: "Nach unseren Versuchen schädigen die Pneumococcen, der Bacillus pyocyaneus und der Diphtheriebacillus den Kreislauf des Kaninchens dadurch, daß sie das Vasomotorenzentrum des verlängerten Marks lähmen. Die Vasomotorenlähmung führt zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. Sie führt ferner zu einer veränderten Blutverteilung im Organismus. Die Splanchnicusgefäße werden überfüllt, die Gefäße des Gehirns, der Muskeln, der Haut werden blutleer. Das Herz ist an dieser Schädigung des Kreislaufs nicht beteiligt. Im allgemeinen wird es erst sekundär in Folge der durch die Vasomotorenlähmung auftretenden mangelhaften Durchblutung geschädigt. Nicht die Herzschwäche, sondern Vasomotorenschwäche, nicht Herzlähmung, sondern Vasomotorenlähmung ist die Hauptursache des Versagens der Zirkulation." Obduktionen nach akutem Kollaps bei maligner Diphtherie decken keinerlei morphologische Veränderungen in der Medulla oblongata auf (Thon -445), allenfalls Hyperämie und Ödembildung im Gehirn, vereinzelt kleine Blutungen. Auf Grund späterer Befunde schreibt Hechst (176): "Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Diphtherie auch dann nicht regelmäßig mit Veränderungen von Seiten der vegetativen Oblongatakerne einhergeht, wenn der Tod infolge Herz- oder Atemlähmung eintrat. "Anhand tierexperimenteller Untersuchungen konnte Frick (129) die Konzeption einer vorwiegend zentralnervösen Genese des akuten Diphtheriegifttodes nicht bestätigen.

Friedemann und Elkeles (135) glaubten, daß eine cerebrale Diphtherie von der Peripherie aus nicht erzeugt werden könne, nachdem die fünf- bis zehnmals geringere Dosis zur zentralen

Vergiftung bei Meerschweinchen und Kaninchen ausreichte, um ein Krankheitsbild mit Streckkrämpfen, Unruhe, Stupor auszulösen. "Es ist gewiß bemerkenswert, daß zwei Gifte wie das Diphtheriegift und das Tetanusgift, die bei spontaner Erkrankung des Menschen wie bei der gewöhnlichen experimentellen Vergiftung ein so völlig verschiedenes Krankheitsbild hervorrufen, nach cerebraler Injektion Symptome erzeugen, die sich in allen Einzelheiten gleichen. Merkwürdigerweise hat nun Speransky nach der partiellen Vereisung der Hirnrinde mit flüssiger Kohlensäure bei Hunden und Kaninchen Krankheitsbilder erzeugt, die nach seinen Schilderungen dem Symptomenkomplex der cerebralen Tetanus- und Diphtherievergiftung außerordentlich ähnlich sind."

Beim Menschen ist eine cerebrospinale Form der Diphtherie ein extrem seltenes Vorkommnis. Wildführ (481) fand 1948 in zwei von siebenundzwanzig schweren Diphtheriefällen freies Toxin im Liquor. "Somit dürfte die Blut-Hirn-, Blut-Liquorschranke unter der Schwere des Infektes ihre Permeabilität ändern und für das Diphtherietoxin angängig werden. Diphtherietoxin im Liquor bedeutet: Angriff des Toxins am Gehirn, Lähmung der Gehirnzentren, cerebraler Diphtherietod."

Speransky (420) postulierte, "daß bei der Diphtherieintoxikation das Nervensystem in anderem Maß in den pathologischen Prozeß hineingezogen wird als andere Organe des Körpers. Seine Erkrankung ist die fundamentale Bedingung, die den Tod bestimmt." Meerschweinchen, denen er vor intralumbaler Toxingabe Antitoxin ins Blut injiziert hatte, starben früher als die nach Antitoxinimpfung, begleitet von "Pumping", bestehend in Abnahme und Wiedereinspritzen des Liquor in Narkose. Der Erfolg der Antitoxingabe nach dieser Methode wird mittels Erhöhung der Permeabilität der Blutbahn bewirkt. Nach dem Tod dieser Tiere fand er in den Nebennieren und den Herzganglien die für Diphtherie typischen Veränderungen und glaubt diese einzig neural verursacht. Ricker (350) bestätigt, "daß er vollaufberechtigt ist, den Angriffsort der Reize im Neurikon zu

sehen und die Form der Ausbreitung der Erregung im Neuron als allgemeines Prinzip pathischer Vorgänge zu erklären."

Auf Grund einer Nachprüfung der Versuche Speranskys konnte Frick (129) dessen Theorie der Diphtherie-Pathogenese widerlegen. Subdurale Injektionen kleiner Toxinmengen konnten keine sonst bei Diphtherie auftretenden Organaffektionen wie Myocarditis, Nephrose, Nebennierenveränderungen oder örtliche Wundnekrose an der Injektionsstelle auslösen. Die periphere Einwirkung des Toxins wird als Bedingung der Organschäden herausgestellt. Daraufhin vergiftete Lukoschek (268) Meerschweinchen mit cerebrally injizierten Giftdosen, die peripher unwirksam sind, um insbesondere die Frage einer zentralen Auslösung der Myocarditis zu klären. Zwei Stunden nach Applikation von 1/100 Teil der subcutanen DLM traten die ersten Ekg-Veränderungen auf. Demgegenüber spricht Eichbaum (106 a), der nach intracerebraler Verabreichung weit höherer Toxindosen nennenswerte Herzbefunde vermißte, dieser Methodik jegliche Beweismöglichkeit einer spezifisch neurotrophen Affinität des Diphtherietoxins ab, welche sich klinisch in peripherer Neuritis sowie funktionellen und anatomischen Veränderungen des Zirkulationssystems äußert.

Tonutti (448,449) fordert: zwei Reize sind für Lokalisation und Manifestation toxinbedingter Organschäden verantwortlich, ein hormonaler Impuls und das Toxin, wobei dessen unspezifische Wirkung einem Stressoreffekt, die spezifische einer Schädigung der Kapillaren und Zellen in Form von Nekrosen gleichkomme. An Organen, die im Normalfall nicht auf das Toxin reagierten, fand Tonutti nach Aktivierung mit entsprechend organotrop wirkenden Hormonen hämorrhagische Nekrosen.

Dem Diphtherietoxin kommt als -zwar äußerst wirksamen-Stressor im allgemeinen Adaptationssyndrom Selyes, einer schematischen Abstraktion allen unspezifischen Infektge-

schehens, nur quantitative Bedeutung zu. Der Mechanismus der Reizvermittlung ist ungeklärt. Die Hypophyse benötigt jedenfalls einen Impuls vom Hypothalamus auf direktem oder indirektem humoralem Weg. Dieser Sekretions- und Diffusionsvorgang wird auch zur Erklärung der sog. Toxinstundengrenze bei Diphtherie herangezogen. Im Tierversuch tritt Krankheit bzw. Tod nie vor 10 Stunden ein, im Gegensatz zu anderen Vergiftungen, etwa mit Strychnin, das direkt am Rückenmark angreift. Die Versuche von Frick und Lamp'1 (132) an hypophysektomierten Meerschweinchen zeigen, "daß der vasale Faktor der Diphtherieintoxikation, der sich in Kapillarlähmungen, Hämorrhagien und serösen Ergüssen auf Grund gesteigerter Kapillärpermeabilität kundtut, in pathogenetischer Hinsicht von den Parenchym-erkrankungen abtrennbar ist. Dieses Phänomen der Dissoziation erlaubt es, zu der Bedeutung der Gefäßerkrankungen bei Diphtherie grundsätzlich Stellung zu nehmen. Die Befunde am hypophysenlosen Tier, bei dem wesentliche Gefäßschädigungen nicht auftreten, beweisen, daß es sich beim akuten Diphtherietod um eine Schädigung handeln muß, die unabhängig vom Gefäßsystem und so dominierend ist, daß der vasale Faktor in der Überlebenszeit nicht zum Ausdruck kommt." Derselbe symptomarme Verlauf ohne Permeabilitätsstörungen, integrierender Bestandteil der diphtherischen Klinik, wird an glucocorticoidbehandelten Tieren beobachtet (Ströder, Niggemeyer -434), wobei auch keine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden kann. Der frühe Kreislaufkollaps, dessen regulative Bedingtheit die pathogene-tische Sonderstellung bewirkt, bedarf der Hypophyse als Stellmechanismus. Bei Ausschaltung entfällt die Übertragung einer Fehlsteuerung in die Peripherie. Die direkte toxische Schädigung des Parenchyms äußert sich vor der des unempfindlicheren Mesenchyms. Die Befunde von Frick und Lamp'1 (132) an hypophysektomierten Tieren beweisen, daß sich die Parenchymveränderungen, einschließlich der Nebennierenrindenentfettung und der Hautnekrose an der Injektions-

stelle, als eigentliche Vergiftungsfolgen unabhängig von neurohormonaler Konditionierung ausbilden. "Das Wesen der Diphtherievergiftung wird in einer Schädigung des intermediären Stoffwechsels der Gewebe gesehen. Der Prozeß wird in erster Linie vom Toxin in einer quantitativen Abhängigkeit bestimmt."

b) Hormonale Kondition und Stoffwechsel

Das im Reizzustand vermehrt ausgeschüttete corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens bewirkt eine Sekretionsstimulierung der Nebennierenrinde, dadurch erhöhte Blutkonzentration gewisser Steroide, die wohl indirekt über vegetativ-tonisierende und metabolische Wirksamkeit die Biodynamik der Organe und Gewebe regulieren. Da das hypophysektomierte Tier nicht an Nebenniereninsuffizienz zugrunde geht, kommt der Nebenniere eine homöostatische Funktion per se zu, indiziert auch durch die Lage außerhalb der Blut-Liquorschranke. Die Höhe der Steroidämie ist unabhängig vom Schädigungsausmaß. Ungenügender Anstieg bedingt keinen ungünstigeren Krankheitsablauf, auch nicht der Diphtherie. Beim überlebenden Tier kommt es zu "Diphtheriemarasmus", wohingegen eine funktionelle Erschöpfung des menschlichen Organs selten ist. An eine Addison-Krise erinnern insbesondere die Kollapsneigung mit Hypotonie, Herzverkleinerung, Dehydratation, daneben gastrointestinale Störungen mit Erbrechen, Durchfällen, zudem Stoffwechselstörungen, etwa Kaliumvermehrung, Hyponatriämie, Hypoglykämie. Neben diesen Symptomen wird eine toxische Diphtherie meist von Hypochlorämie, Erniedrigung der Alkalireserve, Rest-N- und Harnstoffsteigerung, Pseudoglobulie begleitet. Eine acidotische Stoffwechselrichtung liegt wie auch bei Scharlach, toxischer Dysenterie vor (Dieckhoff -95).

Die Glucocorticoide dienen unter anderem der anatomischen Integrität der kleinen Blutgefäße und einer adäquaten Vaso-
konstriktion, so infolge erhöhten Ansprechens auf Vaso-

pressoren, insbesondere in den Endarterien bei toxischen, mechanischen und anderen Einflüssen (Gaunt, Chart -141). Dem Cortisol kommt dabei eine permissive Wirkung gegenüber Noradrenalin sowie generell bei stressbedingten Stoffwechselvorgängen zu (Labhart -249). Verminderung dieser Hormonfraktion führt im Stress zu progressiver Gefäßdilatation mit Diapedese. Bei Diphtherieintoxikation wird eine Schädigung der Vasomotorenfasern in der Gefäßwand oder eine Reaktivitätsminderung der glatten Muskulatur in Arteriolen und Kapillaren auf Adrenalin und Noradrenalin als lokaler Effekt von Agarwal, Holt (2 a) sowie Agarwal, Nasmyth (2 b) beschrieben. Arsecule-Ratine (14) fand 1963 die Antwort der peripheren Blutgefäße auf Noradrenalin bei Kaninchen nach Injektion von Gravisstämmen bedeutend reduziert und verweist auf den Ausfall der supportiven Wirkung der C-11-oxysteroiden infolge Schädigung der Zona fasciculata. Im Hinblick auf den minimalen Effekt der Corticoidtherapie schließen auch diese Gefäßstörungen eine regulativ bedingte "Ataxie des Gefäßnervensystems" (Bohnkamp -50) nicht aus. Klinische Effekte von Cortison und Histamin zeigen deutlichen Antagonismus. Dem Histamin wird in der Kette vom Stressor zur Gegenreaktion eine wichtige Rolle zugeschrieben (Schnitzler 394, Mosebacher -289). Dieckhoff (94) fand bei toxischen Krankheitszuständen, Diphtherie, Scharlach, Dysenterie im Blut Histamin oder ähnliche Substanzen vermehrt und zwar direkt proportional dem Schweregrad der Infektion. Im Serum der erkrankten Kinder trat kein freies Acetylcholin auf, im Liquor einige Male in Konzentrationen von $1:10^6$ bis $1:10^{14}$. Diesem scheint demnach als kreislaufwirksame Substanz keine Bedeutung bei der Genese des "protoplasmatischen Kollapses" zuzukommen. Für lokalisierte Diphtherien geben Ströder und Stüttgen (430) Aktivitätssteigerung der Acetylcholinesterase während des akuten Prozesses an, für Diphtherie zweiten und dritten Grades die Möglichkeit einer Steigerung wie Minderung dessen Wirkstärke. Bei diesen Formen variiert die Intensität des Enzyms im Krankheitsab-

lauf beträchtlich.

Weitere Befunde bei akuter Diphtherie sind Absinken des Serum Eisens, Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels und der Serumglutamatoxalat-acetattransaminase (GOT) bei schwerem Myocardschaden (Curatolo, Rossi - 84). Zu Krankheitsbeginn finden sich erhöhtes α_2 -Globulin (Mingrino- D'Agostino -284) und vermindertes beta-Lipoprotein (Ruberti, Pimelli -306) mit Vermehrung der Mucoproteine um 40-80 %, vor allem bei postdiphtherischen Lähmungen, ebenso des C-reaktiven Proteins (Lojacono, Sarcinella -266). Eine Reihe experimenteller Ergebnisse spiegelt einen Eingriff des Diphtherietoxins in den Proteinstoffwechsel wider, wobei der primäre Prozess ungeklärt ist. Parallel zum Schweregrad der Erkrankung steigt bei Mensch wie Tier der Nicht-Eiweiß-N-Gehalt, von Dieckhoff mit Verminderung des Harnstoff-N auf direkte Leberschädigung bezogen (92). Beim Meerschweinchen stellt sich Hyperaminoacidämie und Hyperaminoacidurie ein (Bamberger u. Mitarb. -21). In vitro kommt es nach Zusatz gereinigten Toxins zu Hemmung des Einbaus von C^{14} -Lysin in Leberhomogenate, in vivo nimmt die spezifische Aktivität der Proteine in Leber, Niere, Darm, Nebenniere sowie Serum ab, während die Eiweißkörper von Herz und Muskel eine deutlich erhöhte Markierung demonstrieren. Die Ausscheidung von markierten Abbauprodukten im Urin fand Bamberger (21) signifikant erhöht, demgegenüber die spezifische Aktivität der ausgeatmeten CO_2 deutlich vermindert. Da Lysin in geringem Umfang abgebaut wird, kann eine Blockierung der sekundären Inkorporation nach der Proteinaufspaltung ebenfalls zur Herabsetzung der spezifischen Aktivität der Proteine führen. Völlig aus dem Rahmen fallen die Befunde der Muskelproteine, deren Synthese und Abbau keineswegs grundsätzlich differieren. Lediglich die Halbwertszeit des Myosins liegt etwa 10fach höher als jene von Proteinen der Leber oder anderer parenchymatöser Organe. Eventuell wirken sich die Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels auf die Proteinbio-

synthese aus. Schwarz, Eibl u. Mitarb. (400) zeigten 1951, daß das Diphtherietoxin hauptsächlich in Leber und Niere die Laktatverwertung blockiert. In Gewebshomogenaten wie im Blut der Meerschweinchen kommt es zum Anstieg ausschließlich der physiologischen rechtsdrehenden Form der Milchsäure (Zischka u. Mitarb. -496). Der Pyruvatgehalt derselben Substrate zeigt hingegen ein weniger einheitliches Verhalten, das bestenfalls als schwach abfallende Tendenz des Brenztraubensäurespiegels, am deutlichsten im Hirngewebe, zu interpretieren ist. Erwähnenswert scheint noch der hohe Lysingehalt von Myosin und Myoglobulin (11,9 bzw. 15-19%). Ein vermehrtes Angebot von Lysin könnte sich bei annähernd intakter Energiebilanz in der Einbaurate der Muskeleiweißkörper äußern (Bamberger -21). Strauss und Hendee (428) berichten 1959, daß zwei Stunden nach Zugabe gereinigten Diphtherietoxins zu HeLa-Zellkulturen die Inkorporation von S^{35} -Methionin in Zellprotein völlig sistiert, nach vier Stunden ein cytopathogener Effekt zutage tritt. Glykolyse und biologische Oxydation werden nicht angegriffen. Diesen Befund bestätigen Kato und Pappenheimer (224), die eine gleichzeitige Reduktion der RNS-Synthese beobachteten. In Kulturen menschlicher Nieren- oder HeLa-Zellen, in Gegenwart von Glucose wachsend, kam es nach ausreichender Toxinbeifügung zu 40 %iger Herabsetzung der Inkorporationsrate von anorganischem Phosphat in Adeninnukleotide. Mit Antitoxin war innerhalb 30 Minuten ein reversibler Effekt zu erzielen. Die Autoren schließen, daß das Diphtherietoxin eine primäre, reversible Aktion an der Zelloberfläche ausübe, wo es irgendwie in die cytochromgebundene Phosphorylierung, im Zusammenhang mit dem Phosphortransport durch die Zellmembran, eingreife. Falls die Inhibition der Proteinsynthese auf Interferenz mit der Adeninnucleotidbildung beruhte, wäre eine deutliche Reduktion des Atp-Gehaltes zu erwarten. Indes ergaben fortlaufende Untersuchungen der intrazellulären Beträge von Atp, Gtp und Hexosephosphaten in HeLa-Zellen keine signifikante Abänderung (80). Entgegen früherer Befunde von Kato und Pappenheimer scheint die Beeinflussung der Proteinbiosynthese nicht vom Energiestoffwechsel herzu-

rühren. Ursprünglich hielten Pappenheimer und Hendee (326) das Toxin für den Proteinanteil des Cytochrom b, das bei relativem Fe-Mangel als kompetitives Analogon mit dem zellulären Atemmechanismus interferiere.

Da das Diphtherietoxin weder augenfällig die Zellpermeabilität noch die RNS- wie DNS-Synthese ändert, untersuchten Collier und Pappenheimer (81) den Effekt auf die Polypeptidsynthese in vitro. Es zeigte sich, daß niedrige Toxinkonzentrationen deutlich die Übertragung aktivierter Aminosäuren auf die Peptidkette hindern, doch nur in Gegenwart eines spezifischen Cofaktors, der als Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) identifiziert wurde. Der Mechanismus der gemeinsamen Aktion ist ungeklärt. Nad ist Coenzym zahlreicher Dehydrogenasen, insbesondere als "Transportmetabolit" (Bücher) in der Atmungskette von Bedeutung.

Ebenso wie der eigentliche Eingriff in den Stoffwechsel ist der Mechanismus der strukturellen Schädigung durch Diphtherietoxin unbekannt. In Zellkulturen fallen Einzelzellen je nach Toxindosis zwischen achtzehn Stunden und spätestens fünf Tagen, unabhängig von nervösen und humoralen Regulationen, der Nekrose anheim (Lennox, Kaplan -255). Innerhalb einer Stunde kann die Möglichkeit der Neutralisierung durch Antitoxin und einer Reintegration der Zellstörung verfallen. Aus für Diphtheriegift empfänglichen Zellen lassen sich interessanterweise Verbände mit hoher Toxinresistenz züchten. Diese könnte demzufolge genetisch bedingt sein.

c) Kollaps und seröse Entzündung

Die Gefäße sind Regulations-, Substrat- und Kommunikationsstruktur, somit Reaktionssystem jeglicher Äquilibra-tionsstörung. Die durch Diphtherietoxin erzeugten funktionellen und metabolischen Abweichungen, die strenggenommen allein die Pathophysiologie darstellen, können nicht von

den formalgenetischen Effekten der Kreislaufschwäche und Hypoxämie getrennt werden.

Nach intravenöser Diphtherie-Intoxikation kommt es bei Kaninchen zu Adrenalinverminderung im Blut, während gleichzeitig ein deutliches Absinken der zirkulierenden Blutmenge mittels Plasmabestimmung nachweisbar ist (Dieckhoff -95). Ströder (429) wie Dieckhoff (93) wiesen auf die Bedeutung des vasa-venösen Faktors für die Pathophysiologie der Diphtherie, zumal hinsichtlich der serösen Entzündung. "Im Brennpunkt krankhaften Geschehens bei toxischer Diphtherie steht die schwere Permeabilitätsstörung. Sie imponiert als umfassende seröse Entzündung Eppingers."

Hämodynamische wie seröse Kreislaufstörung bedingen zwar das gleiche morphische Bild, sind nach Genese und Wesen jedoch zu unterscheiden. Der Kollaps ist, durch Dysregulation der Blutverteilung verursacht, ein Problem des Gesamtorganismus, die seröse Entzündung ein lokales. Schalterrand (371) umreißt die Beziehungen der Begriffe Dysorie (Schürmann -397) und seröse Entzündung folgendermaßen: "Er (Rössle) faßt zwar die von Schürmann als Dysorie beschriebene Nekrose unter dem Begriff der serösen Entzündung. Dysorie und seröse Entzündung entsteht kurz gesagt durch Dysorie und Gewebeschädigung durch Toxine. Im Experiment ist die Dysorie gleich Histaminschock, seröse Entzündung gleich Histaminschock und Toxinwirkung. Integrierendes Symptom der Entzündung ist neben den Erscheinungen der "innervierten Strombahn" (Ricker) die Proteolyse, infolge Aktivierung entsprechender Enzyme und Mastzellschädigung (Niebauer -301, Keller -227). Unspezifische Folge ist die Freisetzung pharmakologisch hochwirksamer Mediatorstoffe wie Gewebshormone (Histamin, Serotonin, Acetylcholin), Kalium und Stoffe mit Protein- oder Peptidcharakter (Heparin, Bradykinin, Kallidin, Menkin'sche Entzündungsfaktoren) (Schauer -374), die den autophlogistischen Effekt bedingen. Ströder (431)

kam schließlich zur Ansicht von der anaphylaktischen Natur der toxischen Diphtherie. Den Ausgangstieren unserer Versuchs- und Kontrollreihe ist einesgemeinsam: es kommt zum Ablauf einer anaphylaktoiden Reaktion. "Auch Tellenbach (444) sieht in der reversiblen Kreislaufstörung den Anzelpunkt und das klinisch wie experimentell hervorstechende Ergebnis der Auswirkungen des Diphtherietoxins." Auf der Basis einer allgemeinen Permeabilitätsstörung vollzieht sich die Auseinandersetzung des Organismus mit dem toxischen Agens an einer Reihe von Organen und Organsystemen. Allergische Vorgänge im Sinne der "gelenkten Allergie" sind bei der natürlichen Infektion wie bei der künstlich hervorgerufenen Diphtherie vorstellbar, vielleicht sogar wahrscheinlich, jedoch nicht beweisbar."

Ursprünglich wurde die Modifikation der vegetativen Abwehrfunktion als Allergie verstanden. Letterer (259) bezeichnet unter Hinweis auf die Parallergie neural, vaskulär oder hormonal bedingte Regulationsänderungen als "dysregulative Allergie". So kann eine capilläre Endstrombahn, nach Irritation noch nicht zur Ausgangslage zurückgekehrt, auf den zweiten Reiz hyperergisch, sogar mit Blutung als Summationswirkung reagieren (Heinlein -182), eine durch toxische Reizung induzierte sympathische Reaktionslage bei weiterer Reizeinwirkung in eine parasympathische umschlagen.

Ein großer Teil des Mechanismus der "Reizbeantwortung", physiologisch als cholinergische Reaktionslage, morphologisch als Entzündung und chemisch als Freisetzung histaminartiger Substanzen imponierend, ist identisch und unspezifisch. Das klinische wie formale Bild der toxischen Diphtherie, des anaphylaktischen Schocks, der Verbrennung und anderer Schädigung zeigen auf Grund dieser pathophysiologischen Zwischenprozesse hinreichende Parallelität.

II. Polyneuritis diphtherica

1) Nosologische Beziehung

a) Historie

Die Theorie Galens von "Spiritus animales", von "Frenes psychikon" bewahrte ihre Geltung bis in das 17. Jahrhundert, abgelöst von der mechanischen bzw. chemisch-mechanischen Auffassung, die sich mit Descartes sträubt.

Lähmungserscheinungen finden nun auch im Verlauf der schweren Diphtherieepidemien des 16. und 17. Jahrhunderts Beachtung, erstmals in den Schriften des N. Lemme 1660 (Frankfurt) erwähnt. Vereinzelt folgen auch weitere Schilderungen, so der Gallenlähmung in den "Médécine" von Guisl über Spasmen in Gießen im 1740, der Affektion der Augenmuskulatur mit Exstirpationen bei Simon 1749 (Paris). Bard (New York) verfaßte 1771 in "An enquiry into the nature, cause and cure of the Angina suffocativa, or Sorethroat" Beschreibung des Schluckens, der Sprache und Motilität. Die Betrachtungsweise nervöser Phänomene wandelt sich mit Entdeckung der "Irritabilität" und "Sensibilität" als vitale Eigenschaften, 1752 dargelegt von Albrecht v. Haller in "De virtibus corporis humani sensibilis et irritabilis." Welche Veranschaulichung beschreibt den Bau der Nervenfasern in seiner Abhandlung "Über das Viperngift", Berlin 1769. Die Lehre der sog. "Identitätslehre" leiten die berühmten Versuche Luigi Galvanis ein, 1791 niedergeschrieben in "De virtus electricitatis." (nach Rothschild -365).

Eine Integration der neurologischen Komplikation in den diphtherischen Krankheitsablauf steht noch aus, zunächst auch bei Bretonneau, der während drei großer Epidemien (Pours 1818, La Ferrière 1825, Chénusson 1826) Erfahrungen iete. Erst 1866 publiziert er 1890 zwei Fälle mit runden Symptomen. Trousseau, Lasègue, vor allem

Meningitis (271), (1860) formulieren eine klinische Systematik, während in Deutschland und England diese Folgen theils als Ausbreitungen großer Schwäche und Erschöpfung betrachtet wurden, theils als bizarre Affektionen des Nervensystems ohne Andeutung eines Zusammenhangs mit der früheren Krankheit, theils auch als organische Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks." (Weter -467, (1862).

Als wissenschaftliches und physiologisches Erkenntnis schreitet die physikalische Analyse fort. 1890 gelingt es Hermann v. Helmholtz, die Leitungsgeschwindigkeit im peripheren Nerv exakt festzulegen und ihre endliche Größe zu messen. Die noch vorherrschende Anschauung von der dynamischen Leitung "ohne materia" widerlegen Charcot und Volpian (12, 1862) durch Aufzeigen eines materiellen Substrates, in Form einer "dégénérescence granulo-graisseuse" an den Nervi palatini bei diphtnerischer Angina.

Begriff und gestörte Leitung der "Polyneuritis" (Pierson 182, verwirren sich in der Folge an vasculären und degenerativen Befunden im ZNS, Veränderungen der Vorderhornzellen, Degenerations- wie Entzündungsbildern des peripheren Nerven, einseitigen motorische Endplatte und Muskel.

b) Begriff

Der Begriff Polyneuritis schwankt entsprechend der Varianz der Befunde und Vielschichtigkeit des Systems in weiten Grenzen. Deren Stellung im Krankheitsbild der Diphterie ist zwar anerkannt, doch unterliegen Wesen und Zustandekommen weitgehend subjektiver Deutung.

So nennt Déjérine (86, 1878) die Läsion der Rückenmarksganglienzellen und Vorderwurzeln hervor, der erst sekundär eine "névrite paracorymbaleuse" folge, "c'est-à-dire que les lésions des nerfs périphériques sont subordonnées à l'altération médullaire." Autoren wie Katz (223) (1897, ,

Meyer (283) (1881), Hansemann (170)(1889) weisen auf den toxischen Charakter der "parenchymatösen Neuritis", analog derjenigen der Nierenepithelien, der Leber, des Herzens, auch der Muskulatur bei verschiedenen Krankheiten und "daß der Infektionsstoff an den verschiedenen Orten des Nervensystems einzuwirken vermag, an der Peripherie ebenso wie am Centrum spinale" (Meyer -283). Indes vermißt Arnheim (12) 1891 bei seinen Diphtherie-Patienten Anzeichen einer Myocarditis, spricht im Sinne Virchows von einer "Neuritis parenchymatosa et interstitialis proliferans".

Von der "vorzüglich parenchymatösen" differenziert Villaverde (457)(1935) eine "vorzüglich interstitielle" Polyneuritis bei Diphtherie; in erster Linie erscheinen Peri- und Endoneurium mit Nervenfasern durch Zirkulationsstörungen, entzündliches Exsudat, auch direkte Giftwirkung angegriffen.

In neuerer Zeit faßt Bannwarth (22) (1943) die diphtherische Polyneuritis zum Typus der "interstitiellen "bzw." entzündlichen". Kriterien sind Liquor- wie Strukturbefunde, die sich mit der Annahme pathergischer Vorgänge (Rössele), insbesondere einer allergisch-hyperergischen Entzündung verbinden lassen. Eine Determinierung zur Poly"radiculitis", zur "serösen Neuroradiculomyelitis" (Ederle -104) fußt auf der topologischen Bevorzugung des Wurzelgebietes mit entzündlichen Erscheinungen. Die Mehrzahl der Kliniker befürwortet jedoch die Zurechnung zum toxischen Formenkreis, während Scheid und Wieck (379) eine Sonderstellung fordern.

Die bei "degenerativen" Formen auftretenden "entzündlichen" Befunde werden auch als "symptomatische" (Bodechtel -48, Kazmeier u.a.) oder "reparative" (Gärtner) deklariert.

Von anderer Seite wiederum wird die diphtherische Nervenkomplication als "Polyneuropathie" (Krücke -244) begriffen, darüber hinaus den "Polyneuropathien vom Typ der segmentalen Fasererkrankung" (Greenfield -152) zugerechnet.

Streng genommen treffen auch diese Termini nicht das Wesentliche, da in das umfassendere Krankheitsgeschehen nicht nur das periphere Neuron in anatomischer Sicht einbezogen wird, sondern das gesamte periphere Funktionssystem, dem Muskulatur, Rezeptoren, idiotropes Nervensystem, Zentralorgan auf Grund ihrer Impulsaktivität angehören. Folglich gibt eine morphisch, topisch oder pathogenetisch orientierte Definition immer nur einen Teilaspekt wider. Solange formale Genese und syndromgenetischer Prozeß unklar sind, bleiben die Polyneuritiden nur ätiologisch klassifizierbar.

Die nosologische Sonderstellung, die dem diptnerischen Polyneuritissyndrom mit Recht eingeräumt wird (Scheid, Wieck), beruht auf einer besonderen Pathogenese, einer einheitlich profilierten Symptomatik sowie einem streng normierten Verlauf.

c) Ätiologische Zuordnung

Der Zusammenhang zwischen Grundkrankheit und neurologischer Komplikation wird wechselnd beurteilt, einmütiger in epidemiologischer Sicht. Zweifellos wirkte sich die seit den 30er Jahren im Sinne der Pathomorphose zunehmende Häufung metadiphtherischer Erscheinungen bei leichter und mittelschwerer Diphtherie auch in Bezug auf die Polyneuritis aus.

Als Morbiditätsfrequenz werden angegeben: Apitz (11) 5,7% (58% gleichzeitig Myocarditis, 34% insgesamt Myocarditis) für Patienten der Jahre 1934/35, Kauffmann (226) (8% Myocarditis 11%, Nephritis 5%) für sein Krankengut von 1935, Seckel (404) (1937), 5,6%, Hansen (171) für 1937 5,7%, Behr (33) (1937) 12%, Rostoski (363) (1938) 9,1%, Betzendahl (40) für Epidemie zwischen 1941-42 10%, Buchborn (63) für den Zeitraum 1942-46 7,4% (1/3 zudem mit Myocarditis, die insgesamt 6,4% einnahm), Windorfer (488) zwischen 1944-46 in einer Epidemie 78%, Scheid und Wieck (382) 20,7% der Jahre 1946-49. Das Sektionsgut von Doerr (235) ergab für die Jahre

1930-47 eine Beteiligung der Lähmungskomplikation von 2,5%.

Bei Einbeziehung der Lokalisation der Primärerkrankung wiesen 1/3 der "komplifikationsfähigen" Fälle Buchborne (63) eine neurologische Affektion auf. Hansen errechnete einen Anteil von 1,7% der leichten, 19% der mittelschweren und 77% der bedrohlichen Infektionen, Behr (33) 35%, Seckel (404) 59% bei toxischen Formen.

Die systematischen Untersuchungen durch Scheid (376) ergaben, daß die Polyneuritis den Diphtherien ersten Grades nur in 2,5%, den Diphtherien zweiten Grades in 18%, schweren Formen mit einer Häufigkeit von 84% der Fälle folge. "Die engen Beziehungen zwischen Schwere der Infektionskrankheit und Häufigkeit, sowie Art der neurologischen Komplikationen veranlassen uns, dem Diphtherietoxin oder einem Toxinabkömmling die maßgebliche Rolle in der Pathogenese der Diphtherieschäden des Nervensystems zuzuschreiben." (Scheid, Wieck -382) (1952). Dies unterstreicht auch die Mitteilung von Jakovleva (213), daß es nach versehentlicher Injektion nicht hinreichend inaktivierten Toxins zur Polyneuritis kam. Gegen eine Konkordanz von Primärerkrankung und Polyneuritis hinsichtlich Auftreten und Intensität, von der Mehrzahl der Kliniker bestätigt, sprechen sich Weber (467), Oppenheim (319), Behr (33), Bannwarth (23), Ederle (104), Betzendahl (40), Lustig (269), Gaskill (139) aus. Scheller (386), der Polyneuritis ohne adäquate lokale Infektmanifestation beobachten konnte, weist auf die statistische Diskrepanz zwischen resorbierter Toxinmenge und Nervenschädigung. Bei Skalweit (411) bestand nur in 44% positive Korrelation zwischen Schwere der Grundkrankheit und Spätfolge, in 50% der Komplikation positiver Bakterienbefund, auf Grund dessen er die These der infektiösallergischen Genese Bannwarths unterstützt. Eine Allergiewirkung läßt sich jedoch nicht mit häufiger gekoppeltem Keimträgertum unterlegen. Bisherige Ergebnisse Scheids (376) bieten keine Berechtigung, "persistierenden Bazillen-

herden irgendeine Bedeutung für die Pathogenese der postdiphtherischen Polyneuritis zuzubilligen." Zur Abhängigkeitsstatistik wendet Tellenbach (444) ein: "Immerhin will sich mit einer souveränen Bedeutung des toxischen Agens der Diphtherie nicht recht in Einklang bringen lassen, daß 5,3% der Diphtheriefälle vom Schweregrad I trotzdem neurale Schäden aufweisen, während andererseits 31,3% des Schweregrades III davon verschont bleiben. "Der Autor bezieht die veränderliche Reaktionsbereitschaft des Körpers auf das toxische Agens mit ein, somit die Möglichkeit, "daß ein in der örtlichen Entzündung hyperergisch reagierender Organismus ("toxische Diphtherie") später seine Reaktionsweise dem Diphtherietoxin gegenüber ändert und dadurch der Entwicklung einer Polyneuritis ausweicht (Scheid: 30% der Fälle von toxischer Diphtherie ohne Polyneuritis!). 30-52% der überlebenden toxischen Diphtherien blieben bei Niggemeyer (304) lähmungsfrei. Die Beziehungen zwischen Frequenz toxischer Diphtherien und nervöser Komplikation erscheinen weniger eindeutig als bei der Myocarditis. Dies läßt sich am Beispiel der Velumparese aufzeigen, da hier durch Letalminderung (Frühtodesfälle) die Relationen stark verwischt werden. So ergaben sich in 0,83% Gaumensegellähmung bei lokalisierter Nasendiphtherie, demgegenüber bei progredienten Verlaufsformen vom Typ II in 8,82% frühe, 11,44% späte Velumaffektion, in 5,23% ausgeprägte Polyneuritis neben 45,59% Herzscheidigungen. Die initiale Erscheinung der Gaumensegelparese trägt häufig zur Charakterisierung der toxischen Form der Diphtherie bei. Liegen für die Myocarditis noch Anhaltspunkte für eine Konnexion zwischen Alter des Patienten und Manifestationstermin vor, so kaum bei Polyneuritis (Niggemeyer -304). Eine Altersdisposition besteht offenbar nicht (Scheid, Wieck -382). Der Anteil der einzelnen Altersklassen geht dem Altersaufbau sämtlicher Diphtheriefälle hinreichend parallel, um die Frage nach einer Bevorzugung gewisser Gruppen verneinen zu können. Desgleichen prävaliert in keiner Altersklasse die Extensität der Lähmungen (Buchborn

-63). In epidemiefreien Zeiten, bei minimaler Erkrankungs-
frequenz, sollen -laut Belaya (35)-Kinder zwischen 2 und
5 Jahren (24,3%) wegen der hier toxischen Fälle bevorzugt
sein. Mit zunehmenden Lebensjahren scheint der gesamte
Prozeß wesentlich protrahierter zu verlaufen, die zwar un-
scharfe Grenze zwischen Früh- und Spätstadium sich völlig
zu verwischen (Scheid -379).

Die schweren Epidemien der letzten Kriegsjahre brachten ein
ungewöhnliches Hervortreten der Nervenaffektion mit sich.
Doch scheint auch im folgenden Wellental eine erhöhte Quote
erhalten, etwa russischen Beobachtungen zufolge (Belaya -35),
Yampolskaya- 492, Gabrielyan, Salkova- 138); darunter werden
atypische Lähmungserscheinungen, so zentralnervösen Ursprungs
angeführt (Vaskovskaya, Tbragimova -454).

Einen Wandel im Erscheinungsbild einer Epidemie 1944-46 be-
schreibt Windorfer (488) mit Zunahme der Gliedmaßenpareisen,
Hervortreten der Armlähmungen, Überwiegen der rechten Körper-
hälfte, zudem häufigere Sensibilitätsstörungen, sowie Aus-
fälle des Kehlkopfs, N. facialis, M. rectus internus, Blase,
Mastdarm, die sonst selten vermerkt werden. Gegenüber
Frontsoldaten mit einem Anteil von 78% neurologischer Stö-
rungen bei einem Anteil von 26% Totallähmungen erlebten Hei-
matpatienten diese in 35% mit 11% Totalpareisen. Windorfer
zieht zur Erklärung "die in Kriegs- und Notzeiten zu
Ungunsten des Menschen abgewandelte Kampflege zwischen Erre-
ger und Organismus" heran, so auf der Basis körperlich-see-
lischer Belastung, Unterernährung, Schlafmangel, anderer-
seits auch verzögerter Serumapplikation denkbar.

Im Verlauf der von Lustig (269) erfahrenen Epidemie verschob
sich die klassische Neuritis-symptomatik in Richtung vasomo-
torisch-trophischer Störungen. Danach traten mit Abebben
der Erkrankungswelle wieder "landläufige" Myocarderscheinungen
in den Vordergrund, die sich interessanterweise nie auf dem
Höhepunkt der nervösen Komplikation geltend gemacht hatten.
Dem Autor erscheint weniger die Häufigkeit der Grundkrank-
heit, als vielmehr die Neurotropie des Erregers für den

"Genius epidemicus" maßgebend. Lediglich die somatopsychischen Verhältnissen der russischen Gefangenschaft werden bei gleichen klimatischen, hygienischen und Ernährungsbedingungen als verschlechterndes Moment erwogen.

Des weiteren zieht Pakusa (324) , der Krankheitsdauer wie Symptomatik unter kriegsbedingten Umständen gewandelt schildert, neben einer neurotoxischen Komponente der Infektion besondere dispositionsfördernde Elemente in Betracht. Betzendahl (40) gewann bei Epidemiebeobachtungen den Eindruck, "daß die Zahl der Fälle mit einer Beteiligung des Nervensystems, insbesondere der Medulla spinalis, nicht proportional der Zahl der schweren Fälle ist und daß sich diese Art der Schädigung auch nicht zu dem anfänglichen Allgemeinzustand in ein bestimmtes Verhältnis bringen läßt. Hier muß also, wie das auch sonst in der Neurologie häufig geschieht, ein konstitutioneller Faktor oder ein vorerst nicht weiter charakterisierbares Zwischenglied angenommen werden. "Anbei fehlten Schädigungen des Herzen eindeutig, auch als Spätsymptome. Äußeren Faktoren, insbesondere körperlicher Belastung ordnet Gaupp jr. (142) für die Auslösung der Lähmungen eine wichtige Rolle zu. Nach Erfahrungen von Scheid und Wieck (382) ist kein Hinweis für einen Gestaltwandel während dieser epidemiereichen Zeitspanne gegeben. Die ausgeprägte Nervenaffektion sei allein der hohen Morbidität und der ungewöhnlichen Schwere der damals herrschenden Diphtherie, nicht zusätzlichen Faktoren zur Last zu legen. Desgleichen komme äußeren Lebensumständen wie familiär-konstitutionellen Faktoren keine fördernde Funktion zu.

Bei experimenteller Diphtherievergiftung des Meerschweinchens ließen Anstrengungen, Hunger sowie traumatische Nervenschädigung -allerdings erst im Anschluß an die Injektion gesetzt- keinen Einfluß auf Verlauf und Ausgang der Polyneuritis erkennen (Düsterwald -102, Müller -295).

Frick und Frick-Lamp'1 (133) untersuchten 1954 die Bedeutung der neurohormonalen Regulation für die Pathogenese der

diphtherischen Neuritis im Tierexperiment. Nach Hypophysektomie der Meerschweinchen entwickelte sich das typische Krankheitsbild am Nervensystem wie an den parenchymatösen Organen (132). Die allgemeine Resistenzminderung verschob die Mortalitätsquote; demzufolge kann "neurohormonalen Faktoren nur in Grenzfällen eine Bedeutung für den ungünstigen Ausgang einer postdiphtherischen Polyneuritis eingeräumt werden. Der Prozeß selber wird in erster Linie von der Menge und möglicherweise auch von der Qualität des zur Wirkung gelangten Toxins beherrscht." Durch Vermischen des Diphtherietoxins mit einem sterilen Organbrei konnte Frick (130) ein Umwandlungsprodukt, "Diphtherie-Histotoxin" erzielen, das, nunmehr ohne wesentliche Eigenschaften eines Proteins aufzuweisen, alle für Diphtherie typischen Symptome trotz voraufgehender Antitoxinverabreichung auslöste. Die Pathogenese der Polyneuritis wird so gedeutet, daß das Diphtherietoxin im peripheren Nervensystem nach vasculärer Generalisation in die eigentliche Wirksubstanz übergeführt wird, den Erkrankungsprozeß durch Eingriff in den Stoffwechsel auslöst.

Die quantitative Abhängigkeit steht für die Reproduktion des Lähmungsbildes im Tierorganismus, in allen Erscheinungen dem menschlichen vergleichbar, außer Zweifel, obzwar bezüglich der keineswegs "reinen" Toxinpräparate auf die Möglichkeit einer allergisierenden Wirkung hingewiesen wird (Schmidt-393). Hinsichtlich der Qualität besteht das Problem einer dualistischen Wirkung, wie diese auch bei anderen bakteriellen Toxinen, etwa *Shigella dysenteriae*, *Cl. tetani* auftritt. Ehrlich (108) schrieb die beobachteten neurotoxischen Symptome bei Meerschweinchen nach Injektion eines subneutralen Toxin-Antitoxin-Gemisches dem Effekt der "Toxone" zu, die eine geringere Affinität zum Antitoxin und eine eigene toxische Wirkung haben sollten. Dreyer und Madsen (99) legten der Paralyse eine Dissoziation des Toxin-Antitoxin-Komplexes zugrunde. Schließlich stellte Olitzki (316) die Milieumstände

bezüglich Produktion und Erhalt des Toxins heraus. Durch Alkalinisierung gelang der Wandel von der klassischen zur neurotoxischen Aktivität des Diphtherietoxins. "It ist quite possible that in alkaline medium certain antigenically active groups of the toxin molecule are inactivated and their combining power weakened for antitoxin, for antibody-producing cells or for the tissues sensitive to the classical toxin, while other groups, more sensitive to acid, and with specific affinity for the nervous system, retain their activity."

Hinsichtlich der schwachen Antigenität des alkalischen Neurotoxins ergibt sich eine Parallele zu den ätiologisch wie antigen unterschiedlichen Substanzen A und B nach O'Meara (317). Sowohl in Neutralisationstesten wie bei aktiv immunisierten Tieren erwies sich die geringe Affinität des Neurotoxins gegenüber Antitoxin. Nach aktiver Immunisierung waren die Tiere zwar gegen die letale und parenchymschädigende Wirkung nativen Toxins geschützt, entwickelten jedoch nach Injektion einer "Lähmungs-dosis" unvollständig entgifteten Toxoids oder alkalinierten Toxins Paresen. Erst hoch immunisierte Goldhamster waren auch gegen die lähmungserzeugende Wirkung gefeit.

Bereits Feiner (114) konnte im Experiment aufzeigen, daß es zu keiner lokalen Immunität im peripheren Nervengewebe kommt. Die Paralyse ist in derselben Weise wiederholbar. Eine Übertragung affizierten Nervengewebes erzeugte bei gesunden Tieren keine Lähmungen.

Die Neuritis der Kaninchen blieb in der Versuchsreihe von Waksman u. Mitarb. (461) unbeeinflusst von der Bestrahlungsdosis, welche genügte, die Antikörperproduktion zu unterbinden. Zwischen zirkulierenden Antikörpern und Ausfall der Hautreaktion war keine Korrelation festzustellen. Zu Lähmungsbeginn kam es nicht, wie etwa bei der Serumkrankheit, zum Abfall des zirkulierenden Komplements. Beim gleichen Tier ließ sich die Lähmung reproduzieren, ohne daß eine Verstärkung

oder Beschleunigung der Reaktion offenkundig war. Indes konnte der Lähmungseintritt durch gleichzeitige Verabreichung hoher Dosen Antitoxin verhindert werden. Die Autoren folgern, daß die diphtherische Polyneuritis durch direkte Toxizität, einen nicht-immunologischen Mechanismus erzeugt werde.

In Analogie wäre denkbar, daß die menschliche Infektion bei bestehender geringer potentieller Immunität zwar angeht, die primäre toxische Wirkung abgeschwächt wird, doch später Lähmungen folgen.

Niggemeyer und Dubrauszky (306) ziehen die Prämisse, daß allein Menge und Charakter des resorbierten Giftes den Krankheitsablauf bestimmen, in Zweifel. Bei akuter Toxinüberflutung wirkt sich nicht hinreichende passive oder aktive Grundimmunität gleich aus: der initiale, allgemeine Vergiftungskomplex ist abgeschwächt, wird überlebt, die Quote metadiphtherischer Erscheinungen steigt. Sensibilisierung und möglicherweise Teilimmunisierung mit einer unterschwelligen Toxindosis führten im Tierexperiment zu einer auffälligen Häufung von Lähmungserscheinungen, die nach deutlich verkürztem Intervall, in einigen Fällen bereits Ende der ersten oder in der zweiten Woche, auftraten. Bemerkenswert war das baldige Erscheinen von Paresen, wenn der Termin der Reinjektion über den 30. Tag verschoben wurde. Das Bestehen einer Anaphylaxie im Sinne Glanzmanns kann für diesen Zeitpunkt kaum mehr bestätigt werden.

Durch Heranziehung von Tierpassagen konnte unter Verwendung von Diphtherietoxin wie auch Pope-Bouillon ein Krankheitsbild erzeugt werden, weitgehend mit dem metadiphtherischen Komplex des Menschen übereinstimmend. Vorherige Gaben von Fermoserum (Pferd) konnten weder bei dem von Ratten noch von Meerschweinchen gewonnenen Präparat Spättodesfälle und Lähmungen verhüten. Der diphtherische Frühtod wurde nicht beobachtet. Auffällig war das Auftreten postdiphtherischer Lähmungen bei Tieren, die durch eine hohe Antitoxingabe

geschützt sein sollten. Bei gleichem Vorgehen mit Pope-Bouillon kam es bei Meerschweinchen nach einer Periode völliger Gesundheit zum plötzlichen Tod oder im Marasmus, zu Lähmungen und auch Kachexie. Das Ergebnis überraschte, war jedoch bei Wechsel der Tierreihe das gleiche. Die Wirkungsintensität des toxischen Agens scheint belanglos zu sein. Von Ratten, die gegen Diphtherietoxin unempfindlich sind, wurden gleichwohl wirksame Präparate gewonnen. Eine partielle Denaturierung als ursächlicher Faktor konnte ausgeschlossen werden. Für die Entstehung des wirksamen Agens ist nach jetzigem Wissen die Lebensfunktion des gesamten Organismus erforderlich.

Analog zu tierexperimentellen Ergebnissen, so von Müller (295), wonach intralumbale Antitoxingabe, aktive intrathekale Immunisierung mit neutralem Formoltoxoid, desgleichen intracerebrale Immunisierung jeglichen Einfluß auf den Lähmungsablauf vermissen lassen, ist eine kausale Wirkung beim Menschen fraglich. Eine prophylaktische Bedeutung des sog. Diphtherie-Heilserums wird von mancher Seite betont (Pette - 332, Windorfer -488, Buchborn -63, Niggemeyer -307, Bauer und Schennetten -25, Stauder -423). So schien Buchborn (63) ein noch während des fieberhaften Lokalprozesses appliziertes Toxoid die Ausbildung der Polyneuritis zu schwächen, während ein gleicher Effekt gegenüber cardialer Beteiligung nicht evident war. Lorenz (267) gibt an, durch möglichst frühzeitige intralumbale Verabreichung von Antitoxin in schweren Diphtheriefällen die Häufigkeit der Nervenkomplikation um etwa ein Drittel, die Durchschnittsdauer um die Hälfte, sowie die Mortalität herabgesetzt zu haben. Demgegenüber konnte Hansen (171) durch tägliche Gaben -vom 2. bis 52. Krankheitstag- von 500 AE den Lähmungsablauf weder verhüten noch beeinflussen. Ein kausaler Angriff scheint fraglich. Die symptomatische Therapie betont physikalische wie gefäßwirksame Maßnahmen. Die Mortalität geht unverkennbar der Morbidität parallel, so jeden-

falls von Scheid und Wieck (382) für die Erwachsenen-diphtherie konstatiert. Der Anteil belief sich bei Rostoski (364) (1943) auf 3%, Hansen (171) (1933) 3,4%, Behr (33) (1937) 6,8%, Buchborn (63) (1948) 3%, Wiecha und Stefanko (475) (1964) 0,25%, Belaya (35) (1958) bei Kindern mit toxischer Diphtherie auf 10%. Im gefährdeten Zeitraum zwischen 30. und 60. Tag tritt infolge Lähmung der Atemmuskulatur ein peripherer Erstickungstod ein.

Die diphtherische Polyneuritis ist ihrem Charakter als Nachkrankheit gemäß prognostisch kaum belastend. Sie klingt nach einer gewissen Zeit ohne Restsymptome ab. Die Reflexe kehren wieder. Pette (332) gibt indes das Sistieren diffuser Lähmungen in Armen und Beinen für einen beobachteten Fall mit landryartigem Erscheinungsbild an. Dabei fehlten noch nach Jahren sämtliche Reflexe.

2) Symptomatik

a) Hirnnervensyndrom

Das Polyneuritis-Syndrom beginnt mit einer cerebralen Symptomatik, inklusive Gehirnschwellung als stärkstes Reaktionsgeschehen. Psychische Auffälligkeiten kommen mitunter zur Sprache, so bei Jacobs (212) (1949), der bei Kindern abweisendes, weinerliches, antriebloses Verhalten vor Lähmungsausbruch bemerkte. Ansonsten stellen sich Beschwerden allgemeiner Natur wie Krankheitsgefühl, Übelkeit, Brechreiz, Mattigkeit, jedoch kaum Temperaturanstieg bei Polyneuritis jedweder ätiologischer Rubrik ein.

Früher trennte man nach Auftrittstermin sowie Symptomatik die "Frühlähmung" -in Form lokalisierter Hirnnervenausfälle- von der "Spätlähmung", mehr als allgemeine Polyneuritis nach Diphtherie in Erscheinung tretend. Diese irreführenden Bezeichnungen wurden zugunsten "Erscheinungen des Früh- und Spätstadiums" verworfen, denn " es hieße, einen sehr wechselvollen, aber in sich geschlossenen Gesamtverlauf auseinanderreißen, wollte man hier Frühlähmungen und Spätlähmungen gegen-

einander abgrenzen. Nur wenn das Einzelsymptom überwertet und der Gesamtverlauf unterschätzt wird, ist eine solche gewaltsame Trennung zu vollziehen." (Scheid, Wieck -379). Beteiligung und Verteilung der Symptomgruppen auf motorischen, sensiblen, reflektorischen sowie vegetativem Gebiet stellen sich als Verlaufegefüge dar." Das polyneuritische Syndrom nach Diphtherie bildet unabhängig von seiner Schwere eine Einheit ." (Scheid -383).

Den Auftakt bilden gleichzeitige Reiz- und Lähmungserscheinungen in verschiedenen Nervengebieten, so Facialisphänomen neben Areflexie der Beine, Gaumensegelausfall und positiver Aschner-Bulbusdruckversuch, gesteigerte Herzreflexe mit Extrasystolen. Beide Zustände sind innerhalb des gleichen Nerven möglich, das Chvostek'sche Zeichen im paretischen Facialis, Vagusüberregbarkeit bei Lähmung seiner Gaumensegelmuskeln. Es besteht ein pathogenetischer Parallelismus im Erscheinen gesteigerter Herzreflexe neben Reizsymptomen der Polyneuritis, vor allem lebhafter Patellarreflex, Fußklonus, galvanische Überregbarkeit des N. medianus (Seckel -402). Bemerkenswert sind die kongruenten Entwicklungskurven des Facialisphänomens, in den ersten Tagen der Diphtherie ansteigend, und der Extrasystolen, die in einwöchigem Abstand folgen. Beide gehen den Lähmungen um ein bis drei Wochen voraus, erreichen um den 35. Tag den Kulminationspunkt. Die Extrasystolen waren in zwei Dritteln ^{der} von Seckel beobachteten kindlichen Patienten mit Polyneuritis kombiniert, somit von prognostischem Wert.

Eine adäquate Beurteilung der neurovegetativen Lage bietet der Aschner'sche Bulbusdruckversuch, physiologisch im Kindesalter und positiv bei 50% der Erwachsenen . Bei Vagotonie löst der Druck über einen okulocardialen Reflex eine Bradycardie aus, im Initialstadium der Diphtherie deutlich nach der negativen Seite verschoben. Der Umschlag setzt in der zweiten und dritten Woche ein, der Gipfel an positiven Ausfällen liegt um den 35. Tag. Die graphische Entwicklung folgt

Das erste Ziel der Arbeit ist es, die verschiedenen Formen der Vervielfältigung der Texte zu untersuchen. In der ersten Phase wird die handschriftliche Überlieferung der Texte untersucht. In der zweiten Phase wird die Drucküberlieferung der Texte untersucht. In der dritten Phase wird die elektronische Überlieferung der Texte untersucht. In der vierten Phase wird die multimediale Überlieferung der Texte untersucht. In der fünften Phase wird die interaktive Überlieferung der Texte untersucht. In der sechsten Phase wird die mobile Überlieferung der Texte untersucht. In der siebten Phase wird die soziale Überlieferung der Texte untersucht. In der achten Phase wird die virtuelle Überlieferung der Texte untersucht. In der neunten Phase wird die erweiterte Überlieferung der Texte untersucht. In der zehnten Phase wird die integrierte Überlieferung der Texte untersucht.

Die verschiedenen Formen der Vervielfältigung der Texte sind: handschriftlich, gedruckt, elektronisch, multimediale, interaktiv, mobile, soziale, virtuelle, erweiterte, integrierte. Die handschriftliche Überlieferung der Texte ist die älteste Form der Vervielfältigung. Die gedruckte Überlieferung der Texte ist die zweitälteste Form der Vervielfältigung. Die elektronische Überlieferung der Texte ist die drittälteste Form der Vervielfältigung. Die multimediale Überlieferung der Texte ist die viertälteste Form der Vervielfältigung. Die interaktive Überlieferung der Texte ist die fünftälteste Form der Vervielfältigung. Die mobile Überlieferung der Texte ist die sechstälteste Form der Vervielfältigung. Die soziale Überlieferung der Texte ist die siebentälteste Form der Vervielfältigung. Die virtuelle Überlieferung der Texte ist die achtertälteste Form der Vervielfältigung. Die erweiterte Überlieferung der Texte ist die neuntälteste Form der Vervielfältigung. Die integrierte Überlieferung der Texte ist die zehntälteste Form der Vervielfältigung.

Das zweite Ziel der Arbeit ist es, die verschiedenen Formen der Vervielfältigung der Texte zu untersuchen. In der ersten Phase wird die handschriftliche Überlieferung der Texte untersucht. In der zweiten Phase wird die Drucküberlieferung der Texte untersucht. In der dritten Phase wird die elektronische Überlieferung der Texte untersucht. In der vierten Phase wird die multimediale Überlieferung der Texte untersucht. In der fünften Phase wird die interaktive Überlieferung der Texte untersucht. In der sechsten Phase wird die mobile Überlieferung der Texte untersucht. In der siebten Phase wird die soziale Überlieferung der Texte untersucht. In der achten Phase wird die virtuelle Überlieferung der Texte untersucht. In der neunten Phase wird die erweiterte Überlieferung der Texte untersucht. In der zehnten Phase wird die integrierte Überlieferung der Texte untersucht.

schenkels gespritzt worden war. Hier resultiere keine lokale Parese, da die weit von der Oberfläche entfernt verlaufenden Nerven durch unmittelbare Diffusion nicht erreichbar seien. Auf menschliche Verhältnisse übertragen, interferieren offenbar "lokale periphere Giftwirkung an den Endausbreitungen und allgemeine Schädigung des N. IX," Scheid, Wieck (379) betonen die Einheitlichkeit des Prozesses. Es wäre wenig überzeugend, die vielleicht einseitige Gaumensegellähmung des Frühstadiums auf eine lokale Einwirkung des Toxins auf Nervenenden oder Muskeln beziehen zu wollen und die gleiche einseitige Parese, die sich im Beginn des Spätstadiums mit anderen Lähmungen zeigt, als Folge einer hämatogenen Generalisierung anzusehen. "Demzufolge schließen auch diese Velumbefunde die Möglichkeit aus, für Früh- und Spätlähmungen verschiedene pathogenetische Faktoren anzuschuldigen."

So vermutet etwa Skalweit (411) die frühe Affektion als direkt toxisch, die spätere infekt-allergisch entstanden, nachdem sich positive Korrelation zwischen mitigierter Diphtherie und später Gaumensegellähmung ergeben hatte. Auf Tonsillektomie hin kam es stets zu schlagartigem Schwinden selbst hartnäckigster Lähmung in 1-3 Tagen,

Auch Bannwarth (22) plädiert für einen einheitlichen Grundprozeß, insofern, als er auch die für Diphtherie kennzeichnende parasympathische Affektion im Frühstadium auf spezifische Eigenschaften wirksamer Antigene, auf einen spezifischen allergischen Vorgang bezieht.

Tellenbach (444) versucht die Trousseau'sche Regel im Sinne der "gelenkten Allergie" als lokale Beeinflussung der vegetativen Reaktionslage auszulegen und mit einer pathischen vegetativen Erregbarkeit der Herdumgebung und damit auch der Strombahn des Vagusgebietes zu erklären, deren größere Affizierbarkeit der Vorliebe des Diphtherieagens für das parasympathische kranial-autonome System Vorschub leistet. "Für diese Affinität spreche die bei Diphtherie eindrucksvolle

Permeabilitätsveränderung , ferner die Tatsache, daß es sowohl bei Haut- und Wunddiphtherie, als auch nach Toxininjektion (Jakovleva -213) zu kranial-autonomen Paresen komme. So entzieht sich vorerst die vieldeutige Trousseau'sche Regel einer definitiven Aussage hinsichtlich der Pathogenese. Die Pharynxparesen zeigen eine etwa der Gaumensegellähmung entsprechende Streuung streite. Sie treten kombiniert im Frühstadium, mitunter -analog der Velumaffektion- erneut zu Beginn des Spätstadiums in Erscheinung. Als zeitliche Kumulationsdensenz imponiert häufig die vierte bis siebente Woche (Stroder, Niggemeyer -434, Muehlenkamp -292, Hertz, Nygesen -186) oder gleichmäßigere Streuung zwischen zweiter und elfter Woche (Buchborn -63). Scheid und Wieck (379) weisen darauf hin, daß neben der einseitigen, nicht zu Funktionsstörungen führenden Gaumensegellähmung vor allem die Schlundparese infolge unaufdringlicher subjektiver Erscheinungen unerkannt bleibt, daher die Häufigkeit "überraschender" Spätsymptome erheblich überschätzt werde. Gaumensegel- und Pharynxlähmung, vereinzelt mit Ösophagusstörungen einhergehend, entwickeln sich ohne Remission bis zum typischen Höhepunkt um den 45. Tag, dem ein allmähliches Abklingen folgt. Um den 90. Tag sind auch in schweren Fällen keine Funktionsanomalien mehr nachweisbar.

Neben dem Ausfall der Motorik kommt es auch zu Störungen der Sensibilität. Würg- und Rachenreflexe, auch das Hustenvermögen sind meist aufgehoben, die Gaumen- und Rachenschleimhaut hyp- und anästhetisch. Scheid (378) konnte einseitiges Absinken des Zungenbodens, daneben Funktionsausfälle der Kieferöffnung vermerken." Immerhin nannte es sich auch hier um Erscheinungen, die dem Frühstadium angehören und nicht selten als Brückensymptome bis zum beginnenden Spätstadium nachweisbar bleiben. "Ein Übergreifen auf die Kehlkopfmuskulatur ist selten, daher von Windorfer (488) mit 5,5% Beteiligung einem

Wandel im Krankheitsbild zugeschrieben. Bei Auftreten während der dritten bis sechsten Woche, einmal in der achten und bei drei- bis sechswöchiger Dauer kam es stets zu völliger Aphonie. Die topische Gliederung des Vaguskerne erklärt isolierte Gaumensegellähmung auch ohne Aphonie. Nucleäre Schäden (Nucleus ambiguus) äußern sich in homolateralen, rein motorischen, schlaffen Lähmungen.

Die Entwicklung eines oberen Hirnnervensyndroms mit Ausfällen von Seiten der Augenmuskulatur, des N. trigeminus, sowie des N. facialis setzt als schwerwiegenderes Geschehen in der Regel das untere voraus. Die durchweg doppelseitige, gleichermaßen nach Haut- und Wunddiphtherie auftretende Akkommodationsparese gilt neben der Gaumensegellähmung als "Vorpostensymptom" (Bannwarth) und Charakteristikum der diphtherischen Polyneuritis; sie bietet "ein typisches Beispiel für die spezifische Vulnerabilität bestimmter parasympathischer Fasern gegenüber dem Diphtherietoxin" (Bodechtel -47). An Stelle einer elektiven Anfälligkeit peripherer Fasern nach Art einer Pathoklise will Scheid (376) eine Alteration des unpaaren kleinen Mediankernes oder auch die Möglichkeit einer supranucleären Läsion vermuten. Im Interesse der Einheitlichkeit des gesamten neuropathologischen Syndroms dürfen Gaumensegel- und Akkommodationslähmung nicht als gesonderte Phänomene, die Akkommodationsparese nicht als "spezifische" (Walshe) gelten (Scheid, Wieck -382). Nach Abzug dieser typischen Symptome des kranial-autonomen Systems ist die Klinik der diphtherischen Polyneuritis der einer entzündlichen Polyneuritis eher vergleichbar. Der Befall der den M. ciliaris versorgenden autonomen Nervenfasern tritt frühestens am neunten bis zehnten Tag (Niggemeyer -305), 12. (Buchborn -63), 23. (Muehlenkamp -292), maximal in der vierten Woche (Niggemeyer -305), (Windorfer -488), siebenten Woche (Beck -27), spätestens

am 44. Tag (Buchborn -63), 54. (Niggemeyer -305), 60.Tag. (Apitz -11), 11. Woche (Windorfer- 488) in Erscheinung. Buchborn (63) gibt einen ersten Gipfel für die vierte, einen zweiten höheren in der sechsten Woche an, auch bis zu zwölfwöchiger Andauer gegenüber sonstigen Angaben von vier bis sechs Wochen.

Eine Ophthalmoplegie interna mit Pupillenbeteiligung ist zwar selten, doch treten auch motorische Innervationsercheinungen wie sie bei Botulismus vorherrschen, hinzu. Diplopie, Konvergenzstörungen, Strabismus geben eine Erkrankung des dritten, vierten oder sechsten Hirnnerven wieder. Die Einbeziehung der äußeren Augenmuskulatur, im Schrifttum immer wieder vermerkt, konnte Scheid (378) bei Erwachsenen kaum diagnostizieren. Windorfer (488) beobachtete sogar in 10,4% Lähmungen des M. rectus internus bei Erwachsenen. Gegenüber Erfahrungen Muehlenkamps (292), der eine Beeinträchtigung der inneren Augenmuskeln frühestens am 23. Tag, der Äußeren bereits Ende der zweiten Woche, erlebte, ergab sich bei Buchborn (63) das umgekehrte Verhältnis: Abducens und Oculomotorius wurden in jedem Fall in der sechsten Woche betroffen, frühestens am 24., spätestens 40. Tag. Ströder und Niggemeyer (434) datieren die Abducensparese zwischen 11. und 54. Tag, maximal am 29.-30. Tag, die Oculomotoriuslähmung frühestens am 15., durchschnittlich um den 39.-40. Tag, spätestens 58. Tag.

Bei schwerem, insbesondere landryartigem Verlauf kommt es auch zu Pupillenstörungen, etwa Anisokorie, abgeschwächter Pupillenreaktion oder zu einem besonders Frauen betreffenden Symptom, von Widowitz (474) als "Puppenauge" bezeichnet. Dieses basedowähnliche Glanzauge mit weiter Pupille und seltenem Lidschlag deutet Reisner (346) im Gegensatz zu Widowitz als Ausdruck einer Sympathicusreizung, nicht einer allgemeinen Muskeler schlaffung.

Nach Erfahrungen von Scheid und Wieck (379) nehmen die Ausfälle des N. trigeminus, nicht die Akkommodationsparese die

erste Stelle unter den Erscheinungen des oberen Hirnnervensyndroms ein. Die Sensibilitätsausfälle folgen häufig den ersten Symptomen des Frühstadiums, leiten zum Spätstadium über, um sich meist bald nach Auftreten der Rumpf- und Extremitätenlähmungen zu restituieren. Die All- und Hypästhesien verbreiten sich, vom Mund ausgehend, zwiebelschalenförmig längs der Lähr-Sölder-Linien und betreffen auch die Mundhöhle in ähnlichen Arealen. Es können sensible Mißempfindungen an der Zungenspitze, am Zahnfleisch, an den Lippen, Zähnen, mitunter auch am Zungenrund, Gaumen, Rachen auftreten (Scheid -378). Bei schwerer Lähmung wird auch der motorische Trigeminianteil betroffen. Die Kaumuskelparese tritt sowohl ein- wie beidseitig auf, kann somit eine mechanisch bedingte Kiefersperre vortäuschen (Scheid -378).

In der Symptomatologie kommt nach Scheid (378) weiterhin der beidseitigen Facialisparese eine größere Bedeutung zu, wobei auch ausgesprochen mononeuritischer Charakter zutage tritt (Bodechtel -47). Der Stirnast kann völlig intakt sein. Der stets einseitige Beginn fiel bei Windofer (468) in die vierte bis achte Woche; die Rückbildung erfolgte im Laufe vieler Wochen nur allmählich.

b) Atemmuskellähmung

Die Verlaufsformen der diphtherischen Nervenkomplikation bewegen sich zwischen solitären Paresen der unteren Hirnnerven und schwersten Abfolgen, ähnlich dem Typ der Landry-Paralyse, die nicht als nosologische Entität, sondern als allgemeines Syndrom bei neurologischen Erkrankungen verschiedenartiger Ätiologie gilt. Der Begriff scheint weder nach klinischen noch histologischen Befunden gerechtfertigt, ist allenfalls auf einen Verlaufstypus anwendbar. Bei Diphtherie kann keine Rede von "aufsteigender Lähmung" sein, eher wäre noch eine absteigende zutreffend. Denn "nur dann, wenn die Lehre von der Prädilektion der distalen

Gliedmaßenabschnitte und der unteren Gliedmaßen zu Recht bestände, hätte es einen Sinn, von "aufsteigenden" Lähmungen zu sprechen. "Wieck -479). Ein aufsteigender Verlauf kann jedoch insofern vorgetäuscht werden, als mit dem allgemeinen Prozeß der Polyneuritis die bulbären Störungen lebensbedeutend in Erscheinung treten. Indes verleinen die Eigenheiten der diphtherischen Polyneuritis, so Symptom- und Zeitverkopplungen, auch einem foudroyanten Ablauf ihr Gepräge.

Der Rumpf wird erst bei voll ausgeprägtem Hirnnervensyndrom und in Form von Parästhesien einsetzenden Extremitätenausfällen einbezogen. Die schlaffen Lähmungen können Bauch-, Rücken-, sowie die Atemmuskulatur, deren Afferenzen über motorische Fasern des Vagus und segmental aus dem Rückenmark über den N. phrenicus und die Nn. intercostales verlaufen, betreffen. Diese Erscheinungen am Stamm sind ebenso im Sinne eines Verlaufsgefüges gestört und nehmen bei der diphtherischen Polyneuritis eine Sonderstellung ein.

"Offenbar bilden die vom N. accessorius versorgten Muskeln und die Mm. intercostales eine besondere Gruppe mit einem eigenen Höhepunkt." (Wieck -479). Die Affektion der Atemmuskulatur folgt dem Hirnnervensyndrom, nicht dem Tetraplegisyndrom, erreicht bei späterem Einsetzen ihren Gipfel durchweg um den 45. Tag." Aber auch noch bis zum 65. Tag haben wir Kranke ausschließlich oder vornehmlich infolge der Atemmuskellähmung verloren." (Scheid -383), desgleichen Reisner (346), Bauer und Schennetten (25) in der zehnten Woche.

"Erfahrungsgemäß liegt den gefährdenden Verlaufsformen der postdiphtherischen Polyneuritis, die mit bulbären Erscheinungen einhergeht oder die mit aufsteigenden Lähmungen von den unteren Extremitäten bis zum Bulbus medullae nach Art der Landry'schen Paralyseverläuft, zumeist die schwere, sog. toxische Diphtherie zugrunde", so Bodechtel (48), während Betzendahl (40) unter epidemischen Gegebenheiten ein proportio-

nales Verhältnis zum anfänglichen Allgemeinzustand vermißte. Dem subakuten Beginn mit Gliederschwäche und Hyporeflexie ging eine als typisch erachtete Temperatursteigerung voraus, die gegenüber einer toxischen mehr für eine entzündlich-degenerative Beschaffenheit des zugrundeliegenden Prozesses spreche. Die diphtherische Nervenkomplikation sei häufig nicht einfach auf die Formel eines polyneuritischen Bildes zu bringen, sondern stelle gleichzeitig oder überhaupt ausschließlich Myelitiden, nicht zuletzt funikuläre Myelosen dar.

Unter den zahlreichen, dem Lähmungstod vorausgehenden Symptomen weisen Wiecha und Stefanko (475) insbesondere auf die motorische Unruhe als prognostisch wertvoll hin. Wurde diese Hyperkinese während der kritischen Periode um den 45. Tag beobachtet, folgte der Tod innerhalb dreier Tage. Eine Chorea, in der dritten Woche aufgetreten und drei Wochen anhaltend, glaubt Betzendahl (40) doch eher myoclonusartiger Natur, verbunden mit rhythmischen Zuckungen der Beine und ticartigen im Facialisbereich. " Hier wird natürlich der starke, durch die Dehnung bei einer sich vorbereitenden Kontraktur gesetzte Reiz neben einer autonomen Irregularität im Bereich der subcorticalen motorischen Zentren in Anschlag zu bringen sein. Scheid und Peters (381), Wiecha und Stefanko (475) weisen mit Nachdruck auf die periphere Erstikung als Todesursache hin, doch sind auch zentrale Lähmungen zu vermuten. Eine Mitwirkung von Herz- und Kreislaufstörungen konnten diese Kliniker ausschließen im Gegensatz zu Reisner (346), der bei 11 von 15 derartigen Fällen Myocardschäden unterschiedlichen Ausmaßes vorfand. Nach Scheid und Peters (381), die bei zwei Kranken, zwischen 60. und 77. Tag verstorben, nur unbedeutende Reste einer Herzschiidigung verifizierten, ist kein Anhaltspunkt für eine Parallelität zwischen Myocarditis und Polyneuritis gegeben, was auch Anzelstein (9) als unabhängig von der Verlaufsart betont. 58% der Lähmungsfälle, die Apitz (11) beobachtete, wiesen gleichzeitig Myocardstörungen auf, die

wiederum 34% aller Diphtherien begleiteten. Bei allen ad exitum gekommenen Patienten von Wiecha und Stefanko (475) waren jedoch Herz- und Kreislauftätigkeit erstaunlich lange gut, Blutdruck, Puls, Ekg normal. Vor zentraler Lähmung stellten sich mehrmals Herzarrhythmien ein, mit zentraler Vagusreizung erklärt.

Ein zu Unrecht gefürchtetes Ereignis ist die Zwerchfellparese, denn einseitiger und selbst doppelseitiger Ausfall bedingt kaum Funktionsstörungen, sofern die übrige, im Dienst der Atmung stehende Muskulatur funktionstüchtig ist. Systematische Untersuchungen Scheids (376) vor dem Röntgenschirm ergaben, daß die Motilität des Diaphragma sogar in den Terminalstadien dieser polyneuritischen Syndrome ungestört, somit die Diagnose "postdiphtherische Zwerchfelllähmung" unberechtigt sein kann. Der Tod tritt unter demselben klinischen Aspekt wie beim Landry-Typus der entzündlichen Polyneuritis ein. In dieser Hinsicht ist also kaum die Möglichkeit gegeben, der postdiphtherischen Form eine Sonderstellung gegenüber der entzündlichen einzuräumen.

Sehr selten kommt es zwischen 35. und 50. Tag zum fatalen "Syndrome du cinquantième jour" (Mezard, Glanzmann, Saland), zum "zweiten Kranksein" bei Diphtherie mit neuen schweren Intoxikationserscheinungen. Warnzeichen ist häufig eine Recurrens-*parese*. In Stunden entwickelt sich ein akut bulbär-encephalitisches Geschehen oder eine landryähnliche Verlaufsform unter Temperaturanstieg, katarrhalische Erscheinungen im Nasen-Rachen-Raum, Erbrechen, kardialen und pulmonalen Symptomen bei schweren Vagus-, Myocard-, Leber-, Nierenschäden. Das synchronisierte Auftreten sämtlicher vor-
dem wellenförmig protrahierter Symptome ohne Zeichen einer lokalen Entzündung "kann geradezu als anamnestische Abbr-
viatur der Diphtherie gelten" (Tellenbach -444). "Schon eine zeitliche Determination verweist auf die Rolle der Regulationsapparate, auf ihre pathische Erregbarkeit, die einen (spezifischen?) Reiz mit einer Gesamtreaktion nach Art eines

bedingten Reflexes beantwortet." (Tellenbach -444). Bannwarth (22) postuliert ansonsten die allgemeine Bedeutung infektions-allergischer Vorgänge. Diese schweren Vergiftungszeichen "dürften dagegen auf einer unmittelbaren Einwirkung der Diphtherietoxine auf den Gesamtorganismus beruhen (direkter Vorgang). Sie sind nämlich mit den klinischen Erscheinungen im Beginn jeder schweren Diphtherie identisch und müssen daher auch die gleiche Pathogenese haben."

c) Tetraplegiesyndrom

Die "Spätlähmungen" sind weniger als ein in sich geschlossenes Syndrom zu werten, sondern stellen vielmehr eine besonders eindrucksvolle Phase innerhalb des kontinuierlichen neuropathologischen Prozesses dar. In der Regel geht ein schweres unteres und zumeist auch deutlich ausgeprägtes oberes Hirnnervensyndrom voraus. Entgegen zahlreicher Hinweise, daß diese Frühsymptome vermißt werden könnten, betont Scheid (376) die Korrelation auf Grund weitläufiger, "hinreichend langer" Krankenbeobachtungen. "Das Spätstadium der Diphtheriefolgen des Nervensystems ist durch weitgehende zeitliche Bindungen und nahezu typische Symptomkuppelungen ausgezeichnet" (Scheid -377), wobei ein besonderes Verteilungsmuster mit proximaler Akzentuierung resultiert. Im Stadium des Abklingens der bulbären Ausfälle, seltener auch nach einem -laut Scheid höchstens symptomarmen - Intervall treten die Extremitätenerscheinungen zutage. Diese lösen sich "in einer nahezu normierten Weise und insbesondere unter Wahrung bestimmter zeitlicher Bindungen ab, ohne daß wirklich erscheinungsfreie Phasen erkennbar würden" (Scheid -379), wie auch aus der Fixierung der Höhepunkte an den 45. und 90. Krankheitstag und dem symmetrischen Verlauf folgen muß. "Bei schwersten Fällen zeigten sich die ersten Störungen von Seiten der Extremitäten bereits um den 28. Tag. Sofern der Zustand überlebt wird, klingen diese Ausfälle auch massiver Tetraplegie jenseits

des 90. Tag langsam ab. Meist ist dann um den 140. Tag , selten etwas später, völlige Restitution eingetreten" (Scheid -383). Leichtere Störungen kündigt sich etwa zum 65. Tag an und pflegen gegen den 115. Tag wieder völlig zu verblasen. Die Dauer der Extremitäten-schwäche ist -bei einer Streuung des Beginns zwischen zweiter und neunter Woche- mit einem Mittelwert von etwa zwölf Wochen besonders lang.

Hinsichtlich Zeit- und Rangordnung besteht weitgehende Korrespondenz der Motilitäts- und Sensibilitätsausfälle im Verlaufsgefüge, nicht so relevant bei Reflexstörungen und Zeichen der vegetativen Labilität. Die Umstimmung des Reflexbogens nimmt den weitesten Zeitraum ein. Areflexie der Beine, gesteigerter oder schwindender Patellar-sehnenreflex, Fußklonus und weitere Zeichen kündigen bereits das Frühstadium, insbesondere die Patellarsehnenreflexminderung nach vorausgegangener Steigerung eine Gaumensegelparese an (Baginsky -19 , Chiari -77, Apitz -11). Eine bestimmte Reihenfolge der Reflexverluste fehlt. Sie sollen auch isoliert bestehen können. Doch "wir müssen auf Grund unserer Befunde der Lehre von den isolierten Areflexien entgegentreten. Niemals konnten wir nämlich beobachten, daß es zu Reflexausfällen kam, ohne daß auch Paresen an den Extremitäten bzw. am Beckengürtel aufgetreten wären." (Scheid-Wieck -379). Die Sehnenreflexe können bei leichten polyneuritischen Krankheitsbildern sogar dauernd auslösbar, die Fremdreflexe eher lebhaft erhalten bleiben (Beck -27). Häufiger erlöschen die Reflexe nach dem Einsetzen der Muskelschwäche (Scheid, Wieck -379), doch kann selbst bei wochenlang vermindelter Reflexerregbarkeit die Muskelkraft erhalten sein oder unerwartet spät vergehen (Beck -27), Windorfer -468). In der Restitution kehren meist die Patellar- vor den Achillessehnenreflexen wieder zurück (Beck- 27). Nicht selten normalisiert sich bereits die Erregbarkeit, während die Paresen noch in Rückbildung befindlich sind.

An den unteren und den zeitlich wie graduell nachstehenden oberen Gliedmaßen werden schlaffe Paresen, nicht unbedingt streng symmetrische Sensibilitätsstörungen sowie häufig seitendifferente Reflexabweichungen relevant. Die Ausfälle auf motorischem Gebiet beherrschen angetan das Bild. In Epidemien der Kriegsjahre beobachteten Windorfer (488) mit 30,6%, Buchborn (63) mit 10,8% eine ungewohnte Profilierung der Gliedmaßenlähmungen und insbesondere des Armbefalls. Deutlicher vollzog sich anscheinend der Gestaltwandel auf sensiblem Gebiet. So stellte Windorfer (488) den erstaunlichen Anteil von 69,4% fest, davon alleinige Parästhesien in 41%, Sensibilitätsausfälle in 28,5%, Buchborn (63) bei 30,8% Parästhesien, bei 7,7% objektive Sensibilitätsstörungen, schließlich Betzendahl (40) allgemeines Mißempfinden in 24% der neurologischen Fälle. Die Parästhesien ergaben bei Windorfer (488) deutliche Gipfel in vierter und sechster Woche, einen weiteren, schwächeren Anstieg in der zehnten bis elften Woche, parallel zu den Höhepunkten der Motilitäts- und Reflexstörungen. Beck (27) wie Scheid (376) vermißten im Gegensatz zu anderweitigen Literaturberichten bei keinem Kranken das sensible Syndrom, das zum Teil in größerem Ausmaß als bei degenerativen Hinterstrangerkrankungen der Tabes, Friedreich'scher Heredoataxie, funikulärer Myelose vorlag. Differenzen in der Größenordnung rühren vermutlich daher, daß die Befunderhebung ausdauernde Suche wie Beobachtung voraussetze.

Zunehmendes Nachlassen der groben Muskelkraft bis zu fast völliger Paralyse bringt teilweise auch erhebliche Tonusminderung mit sich. Motorische Reizerscheinungen, etwa fibrilläre Zuckungen fehlen. Zu einer Atrophie kommt es selten. Eine Kräfteinteilung nach sieben Graden stammt von Wieck (479). Diese Skala zeigt zwar den Lähmungszustand keineswegs proportional an, da die Willkürbewegung als subjektive Leistung von zahlreichen Variablen modifiziert wird, doch

wird immerhin ein feineres Verteilungsschema in etwa aufgedeckt. Die Motilitätsausfälle setzen, ähnlich Salvarsan-, Thallium-, und idiopathischen Formen, am Beckengürtel, sehr früh auch an der Schultermuskulatur ein. Die Mm. glutei medii et minimi, die Hüft- und Kniegelenkstouger sind stärker betroffen als deren Antagonisten. Diese "Paresentrias", vergesellschaftet mit Hyperreflexien und Sensibilitätsstörungen, an den Extremitätenenden einsetzend, stellen das eigentliche Fundament des Tetraplegiesyndroms dar. Die Zuordnung im Störungsgrad bleibt während des Krankheitsablaufes grundsätzlich dieselbe. Dieses proximale Verteilungsmuster, nicht eine Koordinationsstörung legt Scheid (377) der "Pseudotabes peripherica", der "névrotabes périphérique", (Déjérine), den sog. "ataktischen" oder "neurotabischen" Formen verschiedenartiger Polyneuritiden zugrunde. Die genaue Kontrollierung des Gangbildes lasse die Stand- und Gangunsicherheit bei Beckenmuskellähmung eindeutig von einer "spinalen Ataxie", bei der das Bein auf der jeweiligen Spielbeinseite ansteigt, unterscheiden.

"Sensible Ausfälle, die zur Symptomatologie der diphtherischen Polyneuritis gehören, werden bei dieser Erkrankung mit ihren weitgehend gesetzmäßigen klinischen Erscheinungen immer auch von entsprechend schweren Paresen begleitet, so daß sich eine spinale Ataxie nicht ausbilden kann." (Scheid -384). Beck (27) legt den Schwerpunkt in den Ausfall der sensiblen Sphäre, den von ihm verdeutlichten Funktionswandel. Eine Beeinträchtigung der Tiefensensibilität ist unbestreitbar. Anomalien des Lage- und Bewegungsempfindens finden sich nur bei massiven Lähmungen. Nach Erfahrungen Schellers (386) zeigt sich der Bewegungssinn bei grober Gangstörung empfindlich beeinträchtigt. Da jedoch die Motilitätserscheinungendas neurologische Syndrom beherrschen, vermag sich die Ataxie nicht entsprechend zu entschleiern. Mit voller Entfaltung der Symptomatik ver-

wischt sich dieser proximale Verteilungstypus, um sich in der Rückbildungsphase wiederum, mitunter harnäckig sistierend, aufzudrängen.

Die Störungen aller Empfindungsqualitäten setzen an den Extremitätenenden ein und halten mit den Paresen durchweg Schritt, die distalwärts mit Paresentrias vordringen, die Strecker zuerst ergreifend. Die initialen sensiblen Reizerscheinungen treten häufig zu einer Zeit auf, in der grobe Kraft und Eigenreflexe noch unbeschadet sind. Von Fingerkuppen und Zehenspitzen ausgehend, werden Parästhesien isoliert Tage bis Wochen andauernd (Windorfer -488) als Kribbeln, Ameisenlaufen, daneben Lähmungszeichen als taubes, pelziges, sandiges Empfinden in irgendeiner Form erlebt. Bei seltenen Spontanschmerzen handelt es sich wohl um sensible Reizerscheinungen (Windorfer -488). Ansonsten ist die Schmerzabhängigkeit quasi eine Eigenheit der diphtherischen Polyneuritis. Die exterozeptiven Systeme werden meist gleichmäßig betroffen. Es kommt zu Störungen der Thermästhesie. Hypo- bis Analgesie, schließlich völliger Anästhesie. Der Nachweis der Schwellenlabilität für kutane Schmerz- und Berührungsempfindung war Beck (27) infolge der fast regelmäßig vorliegenden Erhöhung der initialen Schwelle auf Werte von zwei bis fünf Gramm zwar erschwert, doch eindeutig zu erbringen. Die bis um 15 Sekunden verlängerte Nachempfindung applizierter Druck- und Schmerzreize sowie die Unfähigkeit, Sukzessionen von Einzelreizen mit einer halben bis einer Sekunde Abstand als solche zu erkennen, sah Beck auch bei Prüfung ohne besondere Hilfsmittel. "Bei der Ausdehnung der Untersuchung über die Feststellung von Ausfällen hinaus auf die Analyse der räumlichen und zeitlichen Leistungen und der Prüfung der Leistungsfähigkeit des sensiblen Organs ließen sich, wie bereits erwähnt, in praktisch allen seinen Erscheinungsformen das Syndrom des Funktionswandels in fast klassischer Weisedemonstrieren." So zeigten sich die epikritischen Leistungen der Reizlokalisation und Diskrimination erheblich vermindert, auf dem Boden gestörten Verschmelzung und Umstimmung auch die Stereoästhesie mit Wahrnehmbarkeit von

Reizgestalten, schließlich die Stereognosie unterdrückt. Waren bei leichteren Fällen die Angaben des Patienten anfangs präzise, so konnte das Phänomen der Schwellenlabilität bei ausgedehnter Untersuchung doch noch gesehen werden.

An den propriozeptiven Systemen addieren sich bei schweren tetraplegischen Bildern Anomalien des Lage- und Bewegungsinnes. Bei Beck (27) war Beeinträchtigung dieser Sinnesqualitäten konstantes Symptom. Auch hier ließ sich bei anfänglicher Minderleistung entsprechend des nachweisbaren Funktionswandels der völlige Verlust der Kinaesthesie erreichen.

Das Aufsuchen der Sinnesqualitäten ergibt ein besonderes Verteilungsschema mit distaler Prädominanz, darüber hinaus Feingliederungen des Störungsprofils. Scheid (376) konnte erstmals eine "Felderung" der Empfindungsausfälle an den Händen demonstrieren. Von den Fingerkuppen aus werden die mittleren Bereiche der Fingerglieder am stärksten erfaßt, die Haut der Gelenke weitgehend ausgespart. "An der Vola umgab ein Ring stärkerer Störung ein weniger beteiligtes Areal in der Mitte, wobei selbst im umgebenden Bezirk zu- meist Unterschiede zwischen Thenar, Hypothenar und den fingernahen Partien angegeben wurden. Der Handrücken war in der Regel sehr viel weniger involviert. "An den Füßen ist die Planta bevorzugt, die Felderung ansonsten weniger deutlich. Das Muster vergrößert sich mit zunehmendem Ausfall der sensiblen Wahrnehmungen. Im Gegensatz zur Lehrmeinung findet man selten allmähliche Aufhellungen der Funktionszonen zum Stamm hin, sondern meist größere Flächen gleichen Störungsgrades mit eher abrupten Grenzlinien. Der Parästhesiebezirk reicht stets am weitesten, gefolgt vom Analgesie- und Anästhesiegebiet. Erreichen diese Ellbogen- und Kniegelenk, so tritt der behinderte Lagesinn an Hand- und Fußgelenken, in schwersten Fällen auch an Schulter- und Hüftgelenk in Erscheinung. Zum Höhepunkt hin greifen die Ausfälle der

Muskulatur wie der Oberflächensensibilität schließlich in landkartenartigen Mustern auf den Rumpf über. Die Rückbildung erfolgt spiegelbildlich. Als Letztes verliert sich das Taubheitsgefühl, das später noch abends, zuletzt nur bei Eintauchen der Hände in kaltes Wasser wahrnehmbar ist.

Besonders hervorzuheben sind die Sensibilitätsstörungen im Gesicht, die im Frühstadium und bis zum Höhepunkt der polyneuritischen Erscheinungen besteren. Die Intensitätsunterschiede innerhalb der Ausfallzone hängen sich an die Lasek-Söldner'schen Linien an, entsprechen also einem zentralen Verteilungstypus. "Die Grenzen zum Normalgebiet decken sich dabei keineswegs immer mit dem Trigeminalareal. Vielmehr sind häufig die Gehörgänge oder die Gegend hinter dem Ohr oder auch die ganze Mundhöhle und der Rachen von der Sensibilitätsstörung mitbetroffen." (Scheid- 376). Hinsichtlich der Frage nach der Lokalisation der vielumstrittenen Läsion weisen gerade die Empfindungsstörungen im Gesicht, außerdem die Akkommodationsparese auf zentralere Regionen, während die Extremitätenausfälle topodiagnostisch vieldeutiger sind. "Daß es sich nicht um Rezeptoren-, Bahnen- oder Zentrenausfall handelt, zeigt auch die Tatsache des Erhaltenseins einer Funktion im Zustand der Erholung, während die Funktionsstörung erst in Erscheinung tritt nach längerer Beanspruchung des Sinnesfeldes, sei es auf dem Wege adäquater oder inadäquater Reizung und im Augenblick des Eintritts eines allgemeinen Erregbarkeitswandels." (Stein, Weizsäcker -426a). Die Aufspaltung der Sensibilität in Qualitäten und Sonderleistungen ist nach der unitarischen Auffassung Weizsäckers weniger organologisch als vielmehr funktionell zu verstehen, die Unterscheidung von Oberflächen- und Tiefensensibilität demzufolge unbegründet. Die Schwelleninkonstanz, die ins Fließen geratene Funktion wird in einer Leistung eingefangen, die ein zentrales Regulationsproblem bedeutet. Die krankhaften Phänomene sind nicht

nur als Defekte oder Ausfälle, sondern als Wandel der Funktion eines einheitlichen Sinnesapparates zu verstehen. Das Greifbare dieser Schwellenlabilität ist der verzögerte Zeitablauf der Erregung, der sich als Minderung der Temperatur- und Schmerzempfindung, der Stereästhesie, Sterognosie sowie der Bewegungskoordination kundtut.

3) Formale Genese

a) Parenchym

Die Primitiveinheit des Nervensystems, das Neuron, wäre nach Letterer (259) dahin zu präzisieren, daß unter Neuron nicht die klassische Einheit von Nervenzelle und Nervenfaser allein verstanden sein soll, sondern gleicherweise die Glia mit Zellen und Fasern, Blutgefäßen und deren Bindegewebe. Neurinom wäre hierfür ein passender Terminus. Die Glia ist als besonders geartete ektodermale Stützsubstanz ernährendes wie statisches Organ für die Nervenzellen und bildet mit diesen den parenchymalen Anteil des Gewebes. Die Nervenzelle, mit allen Fortsätzen einschließlich der Endausbreitungen eine dynamische Einheit darstellend, spricht auf alle unphysiologischen Belastungen mit überraschender Uniformität ihrer morphisch faßbaren Reaktionen an. Die Funktionsstörungen, direkt-hämatogen oder reflektorisch entstanden, brauchen als "spurlose Vorgänge" (Spatz) kein strukturelles Äquivalent zu hinterlassen.

Augenfälligster Befund bei diphtherischer Polyneuritis sind die "dégénérescence granulograisseeuse" (Charcot, Vulpian -72) (1862), der Markscheidenzerfall (Meyer- 283) (1881), "diskontinuierliche Zerfallsprozesse" (Stransky -426 b) (1903) an der peripheren Nervenfaser. Der Prozeß der progressiven Entmarkung, dem bei Bleineuritis, Beri-beri gleichend, ist abhängig von der Krankheitsdauer; doch finden sich verschiedene Stadien nebeneinander, etwa das initiale mit Schwellung der Markscheiden, Verklumpungen der Spongiosa, vermehrten Elzholz'schen Körperchen (den Reich'schen Granula im

Schwann'schen Zellcytoplasma mindestens teilweise identisch (Clara -78) . Die folgende Phase kennzeichnet die Auflösung des Myelins in kleine Tröpfchen und Kugeln, damit kann eine Schwellung der Kerne von Schwann'schen Zellen und Histiocyten verbunden sein, deren Proliferation rascher als bei der Waller'schen Degeneration vor sich geht (Krücke -244). Der Strukturveränderung des Myelins mit Fettentbindung folgt ab sechs Tagen das Auftreten von "Körnchenzellen", die Gliazellen wie Histiocyten entstammen. Schaum- wie Körnchenzelle gelten als anabiotische Dystrophie der Zelle (Letterer -259). Der gesamte Degenerationsprozeß ist segmentär begrenzt, nimmt von den Ranvier'schen Schnürringen seinen Ausgang, vergleichbar der "névrite parenchymataire périaxile", die Gombault (149) (1881) bei experimenteller Bleivergiftung, spinaler Muskelatrophie, traumatischer Neuritis erkannte. Diese Prädisposition wurde klinisch (Fisher, Adams -116), im Tierexperiment (Waksman u. Mitarb. -461 , Donald -97, Cavanagh, Jacobs -71), in vitro (Peterson u. Mitarb. -330) sowie elektronenmikroskopisch (Webster u. Mitarb. -468) verifiziert. In Kulturen läßt sich die weitere Abfolge der durch Diphtherietoxin gesetzten Läsion studieren. Nach 3 Tagen bemerkte Peterson (330)(331) an gut myelinisierten dorsalen Wurzelnerven eine Retraktion der Ranvier'schen Knoten sowie Schwellung der Markscheiden. Mit Erweiterung des nodalen Bereiches setzt eine lokale Myelinfragmentation ein, die von beiden Enden her gegen die Mitte strebt. Die Schwann'sche Zelle retrahiert sich entlang des Axons, damit zugleich die Myelinteile. Im Bereich des Nucleus können Schwellungen folgen, doch wird das direkt darunter liegende Myelin zuletzt betroffen. Die Auflösung in kleine Granula schreitet fort, bis schließlich alles Myelin innerhalb des Cytoplasma der Schwann'schen Zellen resorbiert ist. Wird das Diphtherietoxin in einer frühen Phase entzogen , kommt es zur Restitution. In jenen Segmenten, in denen der Prozeß bereits eingesetzt hatte, läuft der

gesamte Zyklus der Demyelinisierung weiter ab, bevor die zugeordnete Schwann'sche Zelle diesen axonalen Abschnitt remyelinisiert. Mit Fortwirken des Toxin sowie Dosissteigerung kommt des Schädigungsbild einer "sekundären Degeneration" vom Waller'schen Typ entgegen. Große Mengen von Diphtherietoxin, neutralisiert mit Antitoxin, hatten keinen pathologischen Effekt.

Bei der experimentell gut erforschten Bleineuritis bestimmt die Dosis die Ausprägung der morphologischen Komponenten. Bei leichter Intoxikation schwellen die Markscheiden ödematös, die Schwann'schen Zellen wuchern geringgradig; stärker mit steigender Bleimenge, bei brüsker Intoxikation jedoch ganz ausbleibend. Es kommt nur zu fleckförmigem streifig auftretendem Achsenzyylinderzerfall (Döring -96). Im menschlichen Organismus nehmen allerdings infektbedingte Stoffwechselvorgänge anderer Systeme, vor allem der Leber, gestaltenden Einfluß.

Die weitere Ausbreitung der parenchymalen Schädigung in der Peripherie ist mehr diffus, stellenweise verstärkt, wobei benachbarte Segmente völlig konträren Befunde aufweisen können, eine Parallele zur Myocardfaseralteration. Prädiaktionsgebiete des Strukturzerfalls sind die Wurzelnerven, besonders distalwärts, und die intraganglionären Faserbündel der hinteren Wurzeln. Bei einem 4 Tage dauernden, tödlich verlaufenden Fall fand Glaser (146) starke Parenchymveränderungen in den intraduralen Wurzeln, bei "unbedeutender Wucherung der Schwann'schen Zellen" und Fehlen exsudierter Elemente. Veith (455) beobachtete im proximalen Wurzelabschnitt sowie intradural nur noch wenig Körnchenzellen, stets vor dem Durchtritt der Nerven durch die Pia endend. Der Markscheidenzerfall der spinalen wie Hirnnerven schritt nie auf das ZNS fort. Die großen Nervenstämme, desgleichen der Vagus, wiesen im Verlauf ein ungleiches Schädigungsmaß auf, vor allem umschriebene Abschnitte dicker Fasern waren betroffen. Hechst (176) schreibt dem Diphtherietoxin auf Grund seiner Befunde die größte Affinität gegenüber

Vagus, Spinalganglien und Nervenzellen des Striatum zu. Die Affektion des Vagus vor Wurzel- und peripheren Nerven schildert Katz (225) (1897): "Der Nervus Vagus machte uns den Eindruck, als ob er die zeitlich am weitesten zurückliegenden Veränderungen zeigte, wo die Resorption des kranken Myelins bereits weit fortgeschritten ist."

Offenbar besitzt das Diphtherietoxin auch stärkere Affinität gegenüber der weißen als der grauen Substanz des Rückenmarks, wie Hechst (176) anhand seiner bei Kindern vereinzelt gewonnen Befunde nahelegt. Diese Entmarkungsherde betrafen Seiten- und Hinterstrangareal. In den Seitensträngen glichen die Herde verschiedenen Alters und meist im Stadium des lipoiden Abbaus denen bei perniziöser Anämie. Das Degenerationsbild im Hinterstrangareal bei zwei Fällen "kann als eine Folgeerscheinung der Bahnunterbrechung durch die Entmarkungsherde auftreten, kann aber auch infolge der Erkrankung der Spinalganglien" hervorgerufen werden. Letztere Folgerung wird durch die Tatsache bestärkt, daß die intraganglionären Fasern ein intensiveres Bild der fettigen Degeneration als die entsprechenden Nn. radiculares boten. Folglich "läßt sich die Stelle der primären Läsion des sensiblen Motoneurons in das Spinalganglion verlegen." (Hechst -176) Peters (329) will diese Affektion der Goll'schen Stränge als sekundär auffassen. Auf Grund der unterschiedlichen Schädigungsverteilung nimmt Beck (27) neben einer durch den Ausfall der Nervenzelle bedingten trophischen Störung auch eine direkte, eventuell lecitholytische Toxinwirkung an.

Überwiegend wird der das morphologische Bild beherrschende Entmarkungsvorgang bei zurücktretenden Entzündungserscheinungen als primäre Parenchymschädigung gedeutet. Der Angriff wird einerseits in den Schwann'schen Zellen vermutet (Peterson u. Mitarb. -330, 331, Simpson -410), andererseits direkt an der Myelinsubstanz (Fisher-Adams- 116, Majno u. Mitarb. -272), da die Glia erhalten bleibe und wuchere.

Die auffallende Unversehrtheit der Achsenzylinder, auch im Tierexperiment trotz hochgradigen Myelinabbaus (Waksman u. Mitarb. - 461-1956), erklärt die Möglichkeit klinischer Restitutio ad integrum. Nur gelegentlich zeigen sich im Silberschild Auftreibungen, Verbreiterungen, Knotenbildungen insbesondere intraganglionärer Bündel, doch keine Unterbrechung der Kontinuität, die allein Veith (455) für einzelne Fasern beschreibt. Dieser Reaktionsprozeß, als "traumatische Degeneration" (Cajal) oder "primäre Faser-
veränderung" (Spatz) bezeichnet, bleibt durchaus innerhalb des Normalen und tritt zeitlich früher auf als die sekundäre Waller'sche Degeneration. Reaktionen der Ganglienzellen folgen im Sinne der "primären Reizung". Einem Gestaltwandel in Form einer Zellaufblähung mit Abstumpfung der Dendriten geht die "Chromatolyse" (Marinesco -1896) der Nissl-Schollen parallel. Die Reduktion der RNS und der Protein, Zeichen einer funktionellen Überbelastung (Hyden -211) (1943), werden einer Stoffwechselelektivierung zugeschrieben, da im chromatolytischen Feld eine Anreicherung von Lipoiden, der sauren Phosphatase, eine Verringerung der Cytochromoxydase stattfindet (Ortmann -322) (1952). Es handelt sich bei der Chromatolyse offenbar um den Ausdruck einer Stoffwechselschädigung der Zelle, u.U. sekundäre Folge einer Energieinsuffizienz, in Anbetracht dessen, daß die Entkoppelung von Atmung und Phosphorylierung durch Thyroxin das prinzipiell gleiche Bild in der Leber verursachen kann (Schulz u. Mitarb. -396). In den kollapsgeschädigten Purkinje-Zellen des Kaninchens wird eine rasche "Chromatogenese" mit Neubildung der Membransysteme im interlamellären Raum des Endoplasmata offenkundig (Niklowitz -309) .

Bei diphtherischer Polyneuritis sind histologisch faßbare Alterationen der Ganglienzellen wenig charakteristisch und wohl auch zu wenig ausgesprochen, als daß ihnen eine selbständige Bedeutung zukäme. Die seltenen Befunde sind keineswegs einheitlich, bei fehlender Gliareaktion mit Vorsicht

zu bewerten. Dôjérine (86) dürfte 1878 als erster auf Atrophie und Schwund der Vorderhornzellen des Rückenmarks hingewiesen haben, von Gliawucherung und mikroskopischen Blutungen begleitet. Diese medulläre Veränderung "paraît être à la fois interstitielle et parenchymateuse. On peut désigner cette altération sous le nom de téphro-myélite légère, par opposition aux formes ordinaires de la téphro-myélite." Die parenchymatöse Neuritis sei sekundäre Folge. 1881 fand Meyer (293) bei einem 3 "ochen alten Fall einige Ganglienzellen alteriert, Preisz (337) (1894) dies besonders im zentralen und medialen Vorderhornbezirk. Nach Marchi-Präparaten beschreibt Katz (225) 1897 die motorischen Vorderhornzellen mit eigentümlich schwarzgrauer Farbe und undeutlichem Kern, das opak erscheinende Cytoplasma mit kreisrunden, schwarzgefärbten Körnchen durchsät: "Sie haben ungefähr das "ussehen wie die feinen "ettkörnchen in den Muskelzellen des Herzens bei fettiger Metamorphose oder des "ettes in feinst verfetteten Nierenepithelien. Das Aussehen ist ungemein auffallend;" und "sehr spärlich fallen uns Zellen auf, die ein mehr gleichmäßiges trübes Aussehen zeigen ohne Körnchenbildung; diese Zellen machen den Eindruck einer Schwellung." Daneben lagen noch "nekrotische " Zellen vor. Als Specimen der Veränderungen stellt er die motorischen Vorderhornzellen hin, alle anderen Zellarten waren stets in geringerem Ausmaß und seltener betroffen. Diese Störungen der Wesenheit, in lokalem Tod oder fettiger Degeneration kenntlich, bezieht Katz in Analogie zu Herz-, Nieren-, Lebererscheinungen auf den toxischen Charakter der diphtherischen Lähmung. Die abhängige Faser werde ebenso und direkt in gleichem Ausmaße affiziert. Nach landryähnlichem Verlauf beschreiben Bauer und Schenketten (25) die Ganglienzellen stark pigmentiert und schollig, ohne glüöse Reaktion.

Scheid und Peters (381), die nach tödlicher Lähmung wesentliche pathologische Veränderungen nur im peripheren und

Vagusssystem vorfinden, betrachten mit Hechst (176) die Vorderhornzellveränderungen als sekundärer Natur. "Die Diphtherie ruft im ZNS sowohl seitens der ekto -wie auch der mesodermalen Elemente Veränderungen hervor. Für den Grad und das Ausmaß der Parenchymschädigung sind die mesodermalen Vorgänge nicht maßgeblich." (Hechst -176). Das ZNS wird sporadisch affiziert, in Ausmaß wie Intensität der klinischen und sonstigen histologischen Erscheinungen keineswegs adäquat. Nach letaler Diphtheriepolynearitis ergaben sich bei Bauer und Schennetten (25) keinerlei Veränderungen der Hirnrinde wie Stammganglien, bei Scheid und Peters (381) höchstens Hyperämie als unspezifische Äußerung, während Wiecha und Stefanko (475) verschiedene Degenerationsformen in Großhirnrinde wie Basalganglien beschreiben. Neben chromatolytischen waren ischämische, chronische Zellerkrankungen in den mittleren Ringschichten am deutlichsten, die in tieferen Schichten von winzigen Glia-satelliten umschlossen wurden. Diese Bilder fanden sich auch in Truncus und Kleinhirn. Die Nervenzellen der unteren Olive, des Striatum und des Dentatuskerns waren deutlich rarifiziert. Von den subcortikalen Ganglien scheinen vor allem die Zellen des Corpus striatum eine gewisse Affinität dem Diphtherietoxin gegenüber zu besitzen. Nach Impfung mit lebenden Diphtheriebakterien beobachtete Lewy (260) an der Maus zwischen drittem und zehntem Tag das Auftreten einer Hyperkinese, der regelmäßig Veränderungen der kleinen neostriären Elemente, häufig des zentralen Thalamuskerns und manchmal im Hypothalamus unterzulegen waren." Die Veränderungen imponieren als perakut nekrotisierende oder weniger akut mit Gliareaktion, wobei aber die reaktive Glia ebenfalls zugrunde geht. Die schwersten Veränderungen sind diffus, die leichteren miliar verteilt." In einem Fall von Globus (147), bei dem sich eine symptomatische Chorea entwickelt hatte, zeigten kleine und große Striatumzellen subakute Veränderungen. Positive Befunde zeigt Hechst (176) auch ohne klinisch relevante extrapyramidale Erscheinungen

auf, desgleichen Scheid und Peters (381) hochgradigen Lipidgehalt. Jakubowicz (214) deutet eine mäßige Anhäufung lipoider Stoffe von Hechst (176) vor allem auch in der Großhirnrinde beobachtet, als Ausdruck toxisch bedingter Stoffwechselstörung. Hechst (176) wies positive Befunde bisweilen auch im N. dentatus, einmal in der Olive sowie im Gebiet des N. funiculi lateralis auf; keine pathologischen Ergebnisse brachten Untersuchungen der vegetativen Kerne in der Medulla oblongata und Pons.

Nach Meyer (283) (1881) waren Nervenkerne der Medulla oblongata und Pons, so auch des Hypoglossus verkleinert, eckiger, ohne deutliche Fortsätze, nach Mensel (281) (1885) die Oculomotoriuskerne geschwellt, vergrößert. Bei einer Reihe von Autoren steht die Medulla oblongata im Rang eines bevorzugten Schädigungspunktes, seitdem Trömner und Jakob (451) nach einer Bulbärparalyse diphtherischer Ätiologie die motorischen Kerne als anatomisch deformiert angaben. Hechst (176) sah nur einmal im visceralen Vagus Kern ein degeneratives markreiches Bündel, doch keineswegs regelmäßige Veränderungen der vegetativen Oblongatakerne, selbst wenn der Tod infolge Herz- oder Atemlähmung eingetreten war (auch Thon -445 u.a.).

Im Tierexperiment beobachtete Zischka (497) wenige Stunden nach Diphtherieintoxikation beginnende Schwellung der Nervenzellen. Nach sechs Stunden lagen schweren Veränderungen vor allem Kernphyknosen vor. Der Milchsäuregehalt war um 131% gestiegen. "Die akute Schwellung mit ihrer schnellen Entwicklung, eben auch als Stadium der Auflösungsvorgänge an den Ganglienzellen, kann in ihrer Entwicklung und meist auch in ihrer allgemeinen Verbreitung im ZNS, Ausdruck einer akuten, gewöhnlich das ganze System betreffenden, häufig auch nur einmaligen Schädigung sein, " jedenfalls als unspezifisch-toxische und im diphtherischen Erkrankungsbild seltene Erscheinung imponieren.

b) Entzündung

Die starke Komplexität des Nervengewebes prägt das formale Verhalten der Entzündung, als parenchymale Reaktion mit

Hilfe der Glia, als mesenchymale vorwiegend perikapillär konzentriert zustandekommend. In funktioneller Aktivität übertrifft die Glia das retikulär-mesenchymale Gewebe anderer Organe insofern, als Zellmobilisation, Resorption und zelluläre Verdauung weitgehend eine humorale Entzündungsreaktion ersetzen. Histiocyten, Lymphocyten sowie die im Gehirn zahlreichen Plasmazellen nehmen daran teil. Ob eine "nerveneigene Entzündung" oder nur eine solche des Nervenbindegewebes existiert, bleibt diskutabel. Theoretisch liegt es dem Nerven Aufbau entsprechend nahe. Eine "echte Nervenentzündung" trifft nach Auffassung Letterer (259) für die Fälle seröser Entzündung nach Diphtherie-Polyneuritis zu, wobei die Durchtränkung der Primitivbündel die Funktion beeinträchtigt, bei längerem Bestehen zu Desintegration der Fasern bis zu Waller'scher Degeneration führen kann.

Andere Entzündungsbilder, insbesondere im Endoneurium lokalisiert, sind wohl in das Gruppenbindegewebe fortgeleitete Prozesse. Zunächst soll die entzündliche Reaktion des gesamten Komplexes von einer solchen des Bindegewebes unterschieden werden.

So können etwa die Hirnhäute mit allen Formen der exsudativen bis proliferativen Entzündung für sich allein reagieren. Die meningeale Reizung findet sich bei Frühtodesfällen der toxischen Diphtherie, der Myocarditis, doch auch im späteren Krankheitsverlauf, wie bereits Spieler (421), Trömmner und Jakob (451) entdeckten. Lymphocytenherde liegen in Pia und Arachnoidea aller Hirn-Rückenmarkabschnitte, nach Veith (455) vor allem im Hirnbasis- und Hinterwurzelbereich, seltener im nervalen Gewebe selbst, eher noch in rindennahen Bezirken, Ventrikelnähe, Kleinhirn und weißer Substanz des Rückenmarks. Der klinische Befund spreche für einen Zusammenhang zwischen Infiltration der Meningen und geringfügigen Entzündungserscheinungen im Interstitium der Wurzel-nerven. Dieser rein mesenchymale Prozeß stellt ein Krankheitssyndrom dar. Offensichtlich besteht keine einheitliche

Genese. Der Zusammenhang mit Toxämie ist ungeklärt, wenn-
gleich bei experimenteller Diphtherieintoxikation in
Erscheinung tretend. Bei zweimaliger Injektion kam es
-so Niggemeyer, Dubrausky (306)-zur Infiltration der
weichen Hirnhäute sowie kleinzelliger perivaskulärer
Infiltration in der Hirnsubstanz. Weitgehend mit Tier-
experimenten stimmen die wahrscheinlich primär toxischen
(Ströder, Niggemeyer -434) Gehirnschädigungen mit peri-
vasculären Infiltrationen überein, die neuerdings wieder
als diphtherische Encephalitis, diphtherotoxische
Encephalopathien angeführt werden. Die pathologischen
Befunde im ZNS scheinen in erster Linie durch Hyperämie
und Ödem, gelegentlich Embolien, in zweiter Linie durch
Gefäßwandschädigungen bestimmt zu sein (Ströder, Nigge-
meyer -434). Übereinstimmend beherrschen nach letal ver-
laufender Diphtheriepolyneuritis Hyperämie und frische
Blutungen das Sektionsbild (Bauer-Schennetten -25,
Wiecha-Stefanko -475, Veith -455, Hechst -176). Bereits
1867 fand Buhl (68) Blutextravasate in der Gefäßhaut des
Gehirns, in Balken, Gewölbe etc. Die Spinalnerven zeigten
"die merkwürdige Erscheinung, daß sie fast bis aufs Doppelte
verdickt, durch Blutaustritt dunkelrot, zum Teil gelb
erweicht", an solchen Stellen auch mit "diphtherischen
Infiltraten" durchsetzt waren. Eine Autopsie Oertels (312)
ergab 1871 Blutungen in den Rückenmarkshäuten derart, daß
die Nervenwurzeln in Blutgerinnsel eingehüllt erschienen.
"Bei ausgebreiteter allgemeiner Infection finden sich diese
Blutungen ferner in der Leber, in der Niere, in den Muskeln,
im Gehirn und Rückenmark, und zwar in der grauen wie in
der weißen Substanz, im Sehhügel, im Streifenhügel, in den
vorderen und hinteren Hörnern des Rückenmarks, sowie in der
mittleren Partie desselben, in der Cauda equina; dazu trifft
man sie in größeren Ergüssen zwischen den austretenden
Nervenwurzeln." Mendel (281) fand 1885 hochgradige Hyper-
ämie der kleinen Gefäße zwischen Vierhügelplatte und Pyramiden-
kreuzung, Arnheim (12) 1891 auch kapillare Blutungen in der

Substantia grisea des RM. Eine Sektion nach 50tägiger Lähmung ergab laut Preisz (337) 1894 neben Hämorrhagien im grauen Rückenmarksgebiet auch kleine Exsudatherde in Hinterwurzeln, daneben in Armnerven sog. "Nervenknospen" mit mehrkernigen Blasenellen.

Veith (455) gibt die intracerebralen Blutungen kleinerer Gefäße vorwiegend für die Umgebung des dritten Ventrikels, Pons und Medulla oblongata lokalisiert an, während eine Hyperämie ohne gliöse Reaktion in allen Abschnitten ausgesprochen war. Laut Wiecha und Stefanko (475) sind nach Polyneuritis-Todesfällen die Gefäße der weißen Substanz verdickt, hauptsächlich durch Intimawucherungen (in Kapillaren und Präkapillaren) und Mediawucherungen (in kleinen Arteriolen und Venen), an manchen Stellen vereinzelte kleinzellige Infiltrate in den Gefäßwänden. Eine diffuse Gliaproliferation fiel in der weißen Marksubstanz auf, am prägnantesten in Großhirnhemisphären und Balken. Im Bereich des Mesencephalons, Pons, Medulla oblongata eher mantelförmig um die Gefäße orientiert.

Die Purkinje-Zellen weisen bei Diphtherieintoxikation des Meerschweinchens bereits nach einer Stunde degenerative Veränderungen, etwa leichte Verklumpung der Nissl'schen Schollen, Schwellung der Zelle neben angedeutetem Ödem auf. Nach 6 Stunden finden sich bereits Zellschrumpfung mit Pyknose, zudem starkes Hirnödem. Die Kapillaren sind weit. In deren Umgebung läßt sich Untergang von Gliazellen in Form von Kernwandhyperchromatose nachweisen (Zischka -497).

Morphisches Substrat des progressiven Lähmungsbildes ist die Ganglienzellwucherung mit parallel laufender Gefäß- und Gliareaktion bei fehlendem Myelinzerfall. Im Gegensatz zur meningealen Reizung ist eine diffuse parenchymale wie mesenchymale entzündliche Reaktion offenkundig. Der Einbezug der Nervenzellen unterliegt hier weitgehend vasculärer Versorgungsintensität. Die Disposition, nach Art einer Pathoklise erscheinend, ist zudem von der Stoffwechselak-

tivität dirigiert. Der Befall hoch kapillarisierten Bezirke, so N. cochlearis, N. vestibularis, Dentatum, Kleinhirn, indiziert den vasculären Charakter der Läsion. Im allgemeinen stehen bezüglich vasculärer Erscheinungen die Gefäße des Peri- und Endoneurium fraglos an Intensität nach (Veith -455, Scheid-Peters -381). Ältere Autoren führten die Bezeichnung "Myelitis oder Neuritis interstitialis", neuere sprechen von "seröser Neuroradiculomyelitis". Diese Entzündungsform möchten Bauer und Schennetten (25) einer "ascendierenden Polyneuritis" zugrunde legen, zumal der hohe Feuchtigkeitsgehalt aller parenchymatöser Organe, insbesondere die seröse Myocarditis, -diese Befunde bestätigen auch Wiecha und Stefanko (475)- die Annahme stützen.

Im peripheren Nervensystem treten die vasculären Phänomene gegenüber der Parenchymschädigung zurück. Weit verbreitet kann eine seröse Durchtränkung des Interstitium, vielfach herdförmig in den endoneuralen Septen und auch in der Muskulatur sein. So stellt Krücke (243) vor allem die "seröse Entzündung" des Nerven heraus. Dem initialen Stadium mit Exsudation folge die Bildung mucoider Stoffe, lokale Entparenchymisierung, bei eingeschränkter zelliger Infiltration, später Sklerosierung. Diese "mucoide Degeneration" (Krücke) läßt sich mit Hilfe von Farbreaktionen am Endoneurium vor allem dünner Nerven, aufzeigen und kommt nach Letterer (258) durch Quellung der Mucoide infolge histolytischen Faserschwundes und erneuter Wasseraufnahme zustande, ist somit ein Wiedererscheinen, eigentlich eine "Schleimphanerose". Diese Metamorphose ist nicht für diphtherische Polyneuritis spezifisch, nach Scheid-Peters (381) ein fakultativer Befund, der sich bei Bleivergiftung, Beri-Beri, neuraler Muskelatrophie, nach Tuberkulose, chronischer Cholecystitis etc. findet.

Eine offensichtlich vor Parenchymuntergang einsetzende Reaktion von Seiten des Interstitium muß -laut Scheid und Peters

(381)- "als Ausdruck einer flüchtigen primären defensiven Reaktion gedeutet werden." Das Gefäßnervensystem reagiert schneller als das trägere Gewebe. Von "primärer" Wirkung auf Myelin und Achsenzylinder, "reaktiver" und "sekundärer" Kreislaufstörung kann insofern nicht gesprochen werden, als die Noxe über die Blutbahn an das Gewebe herangeführt wird. Innerer unmittelbarer Einwirkung muß "ein Vorgang an der Blutbahn voraufeil, der geeignet ist, die Bedingungen für den Austritt des Stoffes zu schaffen." (Döring -96). Das morphologische Substrat "interstitielle Neuritis" ist für die Grundkrankheit einer Nervenentzündung uncharakteristisch da gleicherweise bei entzündlicher Polyneuritis, Herdinfekten, Infektionskrankheiten, oft zu beobachten, mithin eine wichtige Stütze für die Annahme unspezifischer infektionsallergischer Vorgänge (Bannwarth -22). Die "infektiös-toxischen" Polyneuritiden können nach seiner Ansicht "überhaupt nur als Folge einer sich im Mesenchym des peripheren Nervensystems abspielenden allergisch-hyperergischen Reaktion (allergische Entzündung) aufgefaßt werden." Modifizierender Faktor ist die "organspezifische" Strombahn. Im Experiment beweisen Injektionen von heterologem nervösem Gewebe eine strenge Organspezifität, wobei die morphologischen Kriterien einer Encephalomyelitis, bei isoliertem peripherem Prozeß einer Polyneuritis vom Typ Guillain-Barré vorliegen (Rajka -342)

Döring (96) lehnt den Befund einer serösen Entzündung als Stütze einer allergischen Genese ab. Begriffsinhalte wie "Dysorie" und "erhöhte Permeabilität", "Capillartoxikose" und neuerdings "capilläre Dysergie" tragen wenig zum Verständnis der Wechselwirkung zwischen Strombahn und Gewebe bei. Die relationspathologische Sicht (Rickers) werde den Gewebsvorgängen insofern eher gerecht, als der Terminus "Liquordapedese" umfassender sowie die funktionelle Beteiligung des Gefäßnervensystems einbeziehend sei.

Nervensystem und terminale Strombahn bilden mit anderen Strukturen und Funktionen eine Einheit, die nicht in Kausalität, sondern Wechselwirkung innerhalb Regulationskreisen erfaßt sind. Weder Nervensystem noch vasculäres Endnetz sind biologische Einheiten, sondern Abstraktionen.

c) Liquor cerebrospinalis

Im Gegensatz zu den klinischen Erscheinungen mit ihren strengen zeitlichen Bindungen sind die Liquoranomalien durch eine erhebliche Regellosigkeit ausgezeichnet, keine überraschende Tatsache, "da kein Anhalt für die Vermutung besteht, daß die für die Liquoranomalien maßgeblichen Veränderungen auch unmittelbar an der Gestaltung der klinischen Symptomatologie beteiligt sind." (Scheid -380). Erst zwischen Beginn und Höhepunkt des Tetraplegiesyndroms ergibt sich mit einiger Regelmäßigkeit eine Eiweißvermehrung im Sinne der "Dissociation albumino-cytologique", wie angegeben von Queckenstedt (340), Roemheld (353), Feer (113) u.a. Diese kann den eigentlichen polyneuritischen Erscheinungen auch vorausseilen oder nachfolgen. Völlig normale Liquorbefunde waren nach Scheid bei schweren Fällen zum Höhepunkt der neurologischen Ausfälle niemals zu sehen. Daß die Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit nicht unmittelbar mit der vorausgegangenen Infektion zusammenhänge, "wird durch die Liquorverhältnisse bei unkomplizierten Diphtherien bewiesen". (Scheid -380). Eher läßt sich für den Einzelfall, doch nicht gesetzmäßig eine zeitliche wie graduelle Korrelation zwischen humoralem und klinischem Befund festlegen.

Scheller (386) fand den Eiweißquotienten meist etwas erniedrigt, Ströder und Niggemeyer (433) vermehrt Albumine, während bei Beck (27) Albumine und Globuline im Verhältnis gewöhnlich gleichermaßen verschoben waren. Das Maximum lag nach Scheid (380) bei 40 Teilstrichen, nach Bannwarth (22) bei 16, im Mittel zwischen 4 und 6 Einheiten zum klinischen

Höhepunkt . Demme (87) gibt bis 3-fache Erhöhung der Gesamteiweißwerte an. Der Anstieg kann mit und ohne Zellanstieg vor Ausbruch der Polyneuritis, sogar den sensiblen Ausfällen nachhinkend auftreten (Ströder, Niggemeyer -433, Gaupp -142). Beim Kaninchen ergeben sich homologe Befunde (Waksman u. Mitarb. -461, Müller -295). Die Gesamteiweißvermehrung setzt bei unveränderter Zellzahl nach 12 Tagen ein, auch bei vollständig gelähmten Tieren nicht 3 Kafka-Einheiten überschreitend.

Bei eindeutig veränderten Liquoren war -so Beck (27)- die Nonne-Appelt-Reaktion positiv. Die Normomastixreaktion geht den Eiweißwerten parallel, ebenso doch geringer die Goldsolreaktion (Beck -27). Albumino-kolloidale Dissoziation ist selten und keineswegs an bestimmte Krankheitsphasen gebunden. Die Angabe von Ederle (104), daß die pathologische Kolloidreaktion beständiger als die Eiweißvermehrung sei, konnte Scheid (380) nicht bestätigen.

Eine Pleozytose scheint selten und transitorisch zu sein. Feer (113), Mallison (274), Demme (88) führen über der Norm liegende Werte als Ausnahmen an, Mallison (274) für 14% der Lähmungen nach Diphtherie gegenüber 4,4% bei sonstigen Polyneuritiden. Als Höchstwert fand Beck (27) 20/3, Bannwarth (22) 23/3, Scheid (380) 29/3, schließlich Pette (332) 114/3 Zellen. Eine Abhängigkeit vom Eiweißwert ließ sich nicht feststellen (Scheid -380). Die unspezifischen humoralen Befunde, überwiegend im Sinne des Guillain-Barré-Syndroms, sind bei zahlreichen spinalen Reizzuständen zu erheben. Das Syndrom wird insbesondere als Dysorie des Meningealraumes interpretiert. Bei jeder diphtherischen Manifestation besteht die Möglichkeit einer gesteigerten Gefäßpermeabilität dieser Gefäßprovinz entsprechend der nachgewiesenen Membrandurchlässigkeit auch bei initial-toxischen Diphtherieformen (Ströder -429). Hier konnte Dieckhoff (94) Blut wie Liquor, Histamin und Acetylcholin vermehrt finden. Nach Schaltenbrand und Steger (372) besteht ein Zusammenhang zwischen hepato-

renalem Syndrom und Erhöhung des Liquoreiweißes." Die Störung der Membranen, die zu Liquorveränderungen führt, ist wahrscheinlich oft nur ein Parallelphänomen oder eine Folge der parenchymatösen Erkrankung der Organe und nicht die ausschließliche Ursache der parenchymatösen Funktionsstörungen." Die Permeabilitätsstörung sei gemeinsamer Nenner der Nieren-, Leber- und Nervenschädigung, eines allgemeinen Schocksyndroms. Aus "relationspathologischer" Sicht weist Bannwarth (23) auf eine auslösende Rolle des vegetativen Nervensystems, insbesondere soweit sie die vasculäre Regulation betrifft. Insbesondere Bannwarth (22) interpretiert die Wurzelaffektion in Gestalt des Guillain-Barré-Syndroms als allergisches Geschehen und faßt die diphtherische Polyneuritis zum pathogenetisch orientierten Typus der "entzündlichen" Polyneuritis, von Ederle (105) als Prototyp der sekundären Neuroradiculitis bzw. Radiculomyelitis deklariert.

Der Nachweis einer Antigen-Antikörper-Reaktion konnte nicht gelingen, die histologischen Bilder der "serösen Entzündung" wie die Liquorabweichungen nach Art der cytoalbuminären Dissoziation sind unspezifisch. Laut Mallison (274) unterscheidet sich zwar der humorale Befund bei Diphtherielähmungen durch die viel häufiger nachweisbare Pleozytose von den Liquorergebnissen bei entzündlichen Polyneuritiden, womit sich "auch serologisch der Nachweis einer Sonderstellung der postdiphtherischen Nervenschädigung führen ließe". Indes Scheid (380) : "Die Annahme, daß bei Diphtherie-Lähmungen nachgewiesene Liquorveränderungen unmittelbar mit der Diphtherieerkrankung zusammenhängen, kann jedenfalls mit hinreichender Sicherheit abgelehnt werden." Nicht zuletzt wird die Hypothese einer gemeinsamen formalen Genese der "entzündlichen" und diphtherischen Polyneuritis hinsichtlich der Differenzen des klinischen Habitus fraglich, daher von einer Vielzahl der Autoren abgelehnt (Scheid -380, Wieck -479, Demme -88, Reisner -346 u.a.).

4) Funktionswandel

a) Stoffwechsel und Energetik

In jedem biologischen System ist die zeitliche Abfolge biochemischer Aktivität entscheidend durch seine strukturellen Besonderheiten bedingt. Bei keinem Zelltypus ist dieser Zusammenhang so deutlich wie beim Neuron. Die Gesamtfunktion vollzieht sich im koordinierten Zusammenwirken biochemischer und bioelektrischer Vorgänge. Der Funktionszustand der Nervenzellen hängt eng mit der ATP-Produktion zusammen. Die Glucose gewährleistet die kontinuierliche Resynthese, damit ein konstantes Niveau der Erregungsübertragung. Die energiereichen Phosphatverbindungen werden sowohl im Zustand der Ruhe als auch der Aktivität verbraucht und durch oxydative Phosphorylierung nachgeliefert (Abood, Goldman -1).

Bei experimenteller Intoxikation des Meerschweinchens mit Diphtherie-Toxin stieg der Laktatgehalt des Gehirns innerhalb zwei Stunden an, erreichte bis zur sechsten Stunde 131% (Zischka -479). Das Vollhomogenat mit und ohne ATP-Zusatz zeigte indes keinerlei Atmungsstörung, die Cyclophorasepräparation normales Verhalten. Nach 8 Stunden war die Milchsäure um 180% erhöht, die Atmung in den Vollhomogenaten normal, in der Cyclophorasepräparation -parallel auch in der Niere- nun um 10-20% herabgesetzt. Eine ursprünglich vermutete Interferenz mit der Übertragung von Energiephosphat, vor allem hinsichtlich der Proteinsynthese (Kato-Pappenheimer -224, Strauss, Hendee- 428), hielt weiteren Nachprüfungen nicht stand. In vitro hemmt das Diphtherietoxin in Gegenwart des Coenzyms NAD die Polypeptidsynthese (Collier, Pappenheimer -81). Überhaupt spiegeln eine Reihe experimenteller Ergebnisse Abweichungen des allgemeinen Proteinstoffwechsels wieder (s.o.). Die spezifische Funktion des Neurons ist auf die Eiweißbildung abgestimmt, deren Störung als Faktor einiger Neuropathien in Betracht kommt. Zwischen Größe der Oberfläche und RNS-Gehalt des Neurons besteht enge Korrelation (Edström -106).

Demnach wäre ein physikochemischer Regulationsmechanismus, der zwischen Zellmembran und Proteinsynthese vermittelt, zu fordern. Die Impusleitung entlang des Axons ist mit dem Stoffwechsel der Struktur- wie Enzymproteine in noch ungeklärter Weise korreliert. Bei funktioneller Beanspruchung des Neurons werden Proteine und Nucleotide im Pericaryon synthetisiert, beständig im Axon wie an den Synapsen verbraucht.

Nach der Membrantheorie der Myelogenese (Geren) entsteht die gesamte Myelinscheide durch Faltung und Umwicklung aus den Membranen der einzelnen Schwann'schen Zelle. Neuerdings soll nach Beobachtungen Hilde (188) die Myelinbildung eine Leistung des Neuroplasmas, die Glia demnach nur indirekt beteiligt sein. Die hochgradige Organisation der Markscheide, flüssig-kristalliner Art, beruht auf einer konzentrischen Schichtung von Doppelmembranen, die sich wie jegliche biologische Grenzfläche je aus einem dreifachen Foliensystem aufbaut. Eine Lamellenlage beinhaltet ein bimolekulares Lipoidblatt, in Sandwichanordnung von dünnen Proteinfolien begrenzt. Die elektrisch isolierenden Eigenschaften kommen dem Cholesterin und verschiedenen Phospholipiden der Lipoidschichten zu. Die neuraminsäurehaltigen Bestandteile haben besonderes Interesse für das Eindringen von Mikroorganismen gewonnen. Wird Gangliosid, im Tierversuch mit Diphtherie-, Tetanus- oder Staphylokokkentoxinen bei 37° bebrütet, so inaktiviert es diese (North, Doery -310). In Gegenwart von Serumalbuminen bleibt die Inaktivierung aus.

Die durch bakterielle Toxine bewirkten Veränderungen des Stickstoffgehaltes sind nicht identisch mit denen des Proteinbestandes, da 14-15% des Gesamt-N im Gehirn den Lipoiden angehört. Promyslov (339) beobachtete vier bis fünf Tage nach Applikation einer letalen Diphtherietoxindosis im Kaninchenhirn den Koeffizient des Gesamt-N im Durchschnitt von 8,5 auf 14,5% erhöht. Gleichzeitig sinkt der Anteil des Protein-N etwa von 79 auf 72%, der N-Gehalt der Lipide ist

unverändert. Die Tatsache, daß der prozentuale Gehalt der N-Lipide innerhalb der Lipoidfraktion steigt, läßt sich damit erklären, daß die Verminderung des gesamten Lipoidgehaltes, so von 56 auf 52% , auf Kosten nicht N-haltiger Lipide geschieht. Bei Intoxikation mit Tetanus, ähnlich Bact.perfringens werden konträre N-Verschiebungen relevant. Promyslov zieht den Schluß, daß nicht jede Noxe einen spezifischen Schritt im Stoffwechsel des Gehirns blockiert, sondern vielmehr Gruppenreaktionen für die Toxinwirkung anzunehmen sind. Majno, Waksman und Karnovsky (272) untersuchten die Lipidsynthese im peripheren Nerv bei diphtherischer Polyneuritis des Meerschweinchens. Der Einbau von markiertem Acetat (10^{14} -Acetat) in Fettsäuren und Cholesterin war 24 Stunden nach Intoxikation feststellbar, 5 Tage danach bereits ausgeprägt und indiziert die regressiven Vorgänge im Myelin. Dagegen änderte sich die Inkorporation von P^{32} -Phosphat in bestimmte Phospholipide und die Sauerstoffaufnahme zunächst kaum, stiegen erst in späteren Stadien allmählich an, vermutlich Zeichen gesteigerter Aktivität der Schwann'schen Zellen im Bereich der Degeneration. Die Totallipide sinken vom fünften Tag an meßbar ab. Das unterschiedliche Verhalten des Acetateinbaus und der Phosphatinkorporation nach Toxininjektion legt die Vermutung einer allerdings nicht für Diphtherietoxin spezifischen Störung der Biosynthese der Nervenlipide nahe.

b) Erregbarkeit

Die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials ist die eigentliche aktive Leistung der Nervenfaser. Axoplasma wie Außenmedium enthalten Elektrolyte, sind daher elektrische Leiter. Dem Membranpotential wird seit Bernstein eine selektive Permeabilität der Axonmembran zugrunde gelegt. Das Diffusionspotential ist im wesentlichen als Kaliumpotential anzusehen. Dem Anionendefizit werden neben organischen Säuren auch in der Myelinscheide enthaltende Lipide und wasserlösliche

Anionen im Axoplasma gegenübergestellt. Der Leitfähigkeitszustand der Membran läßt sich durch 3 Parameter kennzeichnen, durch die Anschaltung und Inaktivierung der Natriumpermeabilität und die verzögert einsetzende Steigerung der Kaliumpermeabilität.

Das Wesen der Erregung dürfte in der Permeabilitätsänderung mit Ionenverschiebung begründet sein. Die Natriumdifffusion steigt exponentiell mit der Depolarisation, überholt damit den linear ansteigenden Kaliumausstrom. Die drei Komponenten des Aktionspotentials spiegeln verschiedene Funktionszustände der Nervenfasern wieder. Die Potentialspitze, direkt abhängig von der äußeren Natriumkonzentration ist ein Kriterium des eigentlichen Erregungsvorgangs, negatives und hyperpolarisierendes Nachpotential weisen auf die biochemischen Vorgänge. Die Erregungswelle kommt durch elektrische Koppelung zustande: potentielle chemische Energie wird in elektrische transformiert. Durch die refraktäre Phase -die restitutiven Elektrolytverschiebungen erfordern Energieumsätze kommt es wie bei einem schwingungsfähigen System mit starker Dämpfung zu einem rhythmischen Wechsel der Erregungsfähigkeit.

Die erregbare Membran bleibt auf die engen Bezirke der Ranvier'schen Knoten beschränkt. Die direkte elektrotonische Ausbreitung von Potentialänderungen wird an der Axonendigung unterbrochen. Augenscheinlich besteht kein fundamentaler Unterschied zwischen der Impulsleitung und der synaptischen Übertragung. Die Freisetzung des Acetylcholin scheint mit dem Aktionspotential eng verknüpft zu sein (Fulton -137). Nach einer Hypothese von Nachmansohn (296, 297) ruft die Komplexbildung mit einem Aktionsprotein den plötzlichen Natriumeinstrom hervor, im Herzen und in der glatten Muskulatur scheint sich der Wirkungsmechanismus auf eine selektive Erhöhung der Kaliumpermeabilität zu richten (Rein, Schneider -345). Wird Acetylcholin hämatogen an markhaltige Nervenfasern herangeführt, so resultiert, wenigstens bei hohen Dosen, eine Hemmung der Erregungsleitung. Diese scheint nicht auf einer Depolarisation zu beruhen, da das Ruhepotential unver-

ändert bleibt. Acetylcholin verlangsamt wie Eserin, Prostigmin die Kaliumdepolarisation (Straub -427). Bei Injektion in die Faser bewirkt es eine Blockierung (Best-Taylor -39). Agarwal und Pryce (3) vermieden einen Effekt des Diphtherietoxins auf die Cholinesteraseaktivität im Tierexperiment. Weiterhin waren Freisetzung wie Synthese des Acetylcholins aus Cholinchlorid und Acetat in Reaktionsgemischen unverändert (4). Da das Toxin jedoch die In-vitro-Synthese in Rattenhirnpräparaten und acetongetrocknetem Hirnpulver von Meerschweinchen herabsetzt, wird von Verfassern nanengelegt, daß die diphtherische Lähmung ursächlich einem Mangel der für die Acetylcholin-synthese erforderlichen Substrate zuzuschreiben sei, wobei eine Sperrung direkt oder über extraneurale Mechanismen ausgelöst werden könne. Ein möglicher Hinweis ist der Konzentrationsabfall der Cholinacetylase, deren optimale Aktivität Magnesium-, Kalium-, Calciumionen erfordert. So zieht Fizel (120) eine Inhibition dieses Enzyms für die vom Diphtherietoxin im Myocard verursachte Synthesestörung des Acetylcholins in Betracht.

Neben dem Reflexbündel informiert die Reizstromdiagnostik über die neuromuskuläre Erregbarkeit. Bei diphtherischer Polyneuritis ist eine qualitative wie quantitative Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit sehr selten (Beck -27, Wieck -479, Scheller -386, Chiari -77). Motorische wie sensible Rheobase sind, so Wieck (479), Frantzen (125), nicht einmal am Höhepunkt der Krankheit nennenswert verändert, eine Schwellenermüdbarkeit der Haut nicht aufzudecken (Frantzen -125). Vor Ausbruch der Lähmungen kann entsprechend der Übererregbarkeit auf mechanische Reize die Gleichstromschwelle erniedrigt sein (Chiari -77, Quest -341), nach Ansicht von Quest zum Teil auf einer toxisch bedingten Senkung des Calciumspiegels beruhend. Nur mitunter wird eine Entartungsreaktion berichtet. Die sog. myasthenische Reaktion, Zeichen primärer Erregbarkeitsstörungen, tritt gelegentlich auf, gilt nichtsdestoweniger als Charakteristikum der

diphtherischen Polyneuritis, selbst wenn keine Parese vorliegt (Scheller -386, Beck -27). "Entgegen mancher Angaben des Schrifttums bietet die polische elektrische Untersuchung auch bei den schwersten Krankheitsbildern keine sicheren pathologischen Befunde." (Scheid -383).

Mit Einführung des Zeitfaktors in die Bestimmung der Erregbarkeitsschwelle ergaben sich entschiedene Vorteile gegenüber der klassischen Reizstromdiagnostik. Seit Lapique (251) (1926) gilt die Chronaxie als Maß für die "Erregbarkeit als Funktion der Zeit", definiert als Impulsdauer eines Gleichstromes der doppelten Rheobase. Die beiden Parameter der Erregbarkeit, Rheobase und Chronaxie ändern sich unabhängig voneinander. Die gesetzmäßigen Kennzeiten sind umso kürzer, je proximaler die Muskeln liegen; die Extensoren übertreffen um das Zwei- bis Dreifache die Flexorenwerte. Die Chronaxie der Skelettmuskulatur beträgt 0,06-0,5 Sigma. Werte über 1 Sigma (=1/1000 sec) gelten als pathologische. Bei allen untersuchten Diphtherielähmungen des Krankengutes von Wieck (477) war "die elektrische Erregbarkeit nach der klassischen Methode praktisch nicht verändert, während erhebliche Erhöhungen der Chronaxie festgestellt werden konnten. Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei anderen Polyneuritisformen ließ sich bei den Diphtherielähmungen eine Korrelation zwischen der Schwere der Parese und den Erhöhungen der Chronaxien nachweisen. Das gilt nicht nur für die Ausbildung der Lähmungen, sondern auch für deren Rückgang. Allerdings kehren die Reizwerte mitunter etwas langsamer zur Norm zurück als die Muskelkraft. An rund 1300 Chronaxiebestimmungen ließ sich zeigen, daß der Durchschnittswert der Chronaxien für den Paresengrad "0" =10,4 msec, für den Paresengrad "1"=9,8 msec, für "2" =6,8 msec, für "3"=5,0, für "4"= 2,3 sowie für "5"= nur noch 1,2 msec betrug, während "6" (=volle Kraft) entsprechend normale Werte unter 1,0 msec aufwies. Umgekehrt wurden Chronaxien über 20 msec nur bei schwer gelähmten Muskeln

gemessen." (479). Kohrt (237) ermöglichte durch Entwicklung einer besonderen Methodik die Messung der Gaumensegelchronaxie, die allerdings nicht in den ersten Wochen der Erkrankung bestimmt werden kann. Frantzen (125) hat ähnliche Verhältnisse wie für die motorische für die sensible Chronaxie im Verlauf der diphtherischen Polyneuritis aufgezeigt.

Nach Kaeser (21) erhöhte sich nach Diphtherieintoxikation des Meerschweinchens die Hauptnutzzeit des N. tibialis von einem Durchschnittswert um 0,07 msec bis auf 0,15 msec zu Ende der vierten Woche, um sich in der folgenden Woche annähernd auf gleicher Höhe zu bewegen. Die Muskelzeitwerte betrugen zwei Wochen nach Toxininjektion zwischen 0,01 und 0,11 msec, nach vier Wochen 0,01 bis 0,75, nach 5 Wochen durchschnittlich 0,29 msec. Im Verlauf der Polyneuritis stiegen also die meisten Nerven- und Muskelchronaxien bei auffallend großer Streuungsbreite an, erreichten jedoch nie Werte über 1 msec. Bei einzelnen Tieren blieben sie trotz schwerer Lähmungserscheinungen normal. Offenbar steht eine eindeutige Erhöhung aus, solange im Nerv ein gewisser Umfang normal erregbarer Fasern existiert. Nach Waksman u. Mitarb. (461) sind auch in schweren Fällen kaum mehr als 30-50 % der Fasern morphologisch alteriert. Ferner erstreckt sich der Myelinscheidenzerfall nur über etliche Internodalsegmente, so daß anhand dieser Methoden etwa vorherrschend normal erregbare Anteile erfasst werden. Zudem kann eine Synchronisation des Erregungsablaufes in benachbarten Fasern eintreten.

Die Bestimmung der Chronaxie ist im Grunde nur an einem homogenen Substrat sinnvoll. Über chronaximetrische Mischwerte kann in etwa die Reizzeit-Spannungs-Kurve entscheiden, die sich aus drei Hyperbeln zusammensetzt, dem größeren Zeitbereich der α -Erregbarkeit der Muskelfaser, der β -Substanz, dem zwischengeschalteten Gewebe angehörig, und der γ -Kurve, der die Nervenfaser im Muskel entspricht.

Da die normalen Chronaxiewerte immer unter 1-2 Sigma liegen, gehören sie schon dem μ -Teil der Gesamtkurve an (Wieck -476). Erhöhungen über die eigene Erregbarkeit des Muskels, die α -Erregbarkeit, mit Werten von 2,0-5,0 msec, sind auf Veränderungen im Muskel selbst zu beziehen.

Das EMG erbringt einen für diphtherische Polyneuritis uncharakteristischen Befund. Bereits vor Ausbildung neurologischer Symptomatik werden erhebliche Veränderungen aufgezeichnet (Bottone u. Mitarb. -55), eine Parallele zum pathologischen Ekg bei klinisch unauffälligem Herzbefund. Schon bei leichten Paresen kommt es zu einem Ausfall der frühen Erregbarkeit der Eigenreflexzacken bei schwachem elektrischen Reiz, bei zunehmender Reizstärke zunächst zu einer indirekten Primärzuckung der Muskeln bei geringfügigen oder fehlenden Reflexzacken. Der isolierte Ausfall der Reflexerregbarkeit läßt die Folgerung zu, daß hier die dicksten sensiblen Fasern der Muskelpropriozeptoren dem Diphtherietoxin gegenüber anfälliger sind als die motorischen und sonstigen sensiblen Anteile (Jung -218). Das aktionspotentialbildende System in Muskelfasern und Rezeptoren ist einzubeziehen und die Frage zu stellen, ob sich bei den "Polyneuritisformen mit festem Verteilungstyp der Krankheitsprozeß nicht überhaupt vorwiegend in den Rezeptoren und Muskelfasern abspielt." (Wieck -479).

Die "Reizgesetze", ein physiologisches Maß der Irritabilität, entbehren auf Grund des losen Zusammenhanges mit dem Wesensvorgang der Exaktheit. Die Reizmethode der Chronaximetrie konnte keinen unmittelbaren Zugang zu dem rätselhaften, vielschichtigen Prozeß der Reizumwandlung und Erregungsbildung gewinnen. Die "Erregbarkeit" läßt sich ausschließlich phänomenologisch fundieren und prüfen, ohne den Grundvorgang an sich erfassen zu lassen. Obwohl nach Vermutung der "Spannungstheorie" (Schaefer -369) der

elektrische Reiz als nicht wesensfremd zu betrachten ist, kann in der Änderung der elektrischen Erregbarkeit des Muskels und des Nerven nicht das eigentliche Wesen einer Erkrankung erblickt werden. "Die künstliche Erregbarkeit kann immer nur durch eine Krankheit in Mitleiden-schaft gezogen werden." (Wieck -476).

c) Impulsaktivität

Mit der saltatorischen Erregungsleitung wurde ein wichtiges Ökonomieprinzip in der Neurobiologie aufgedeckt. Die Myelinscheide verhält sich infolge ihrer Polarisierbarkeit wie ein kleiner Kondensator, dem ein hoher Widerstand parallel geschaltet ist. Nur an den Ranvier'schen Knoten ist die erregbare Axonmembran direkt mit dem Außenmedium in Kontakt. Die elektronische Impulsübertragung erfolgt jedoch mit einem sehr hohen Dekrement, Resultat unvollkommener elektrischer Eigenschaften. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung verhält sich umgekehrt proportional zu innerem Widerstand des Axoplasma und Membrankapazität, hängt in erster Linie von der Kapazität der Myelinscheide, nicht von der Schnelligkeit der Ionenverschiebungen an der Nodalmembran ab. Die Impulsvermittlung unterliegt auf mononeutraler Basis dem Alles-oder-Nichts-Gesetz, verfügt demzufolge über eine einzige Variable, die Frequenz der Impulsfolge. Schlaffe Lähmung oder Hypästhesie als Ausdruck einer verminderten Impulsaktivität sind daher nicht durch Änderung der Potentialform, sondern vollständigen Ausfall einzelner Leitungselemente bedingt. Veränderungen der Erregbarkeit der aktiven Membranen hängen zwar nicht unmittelbar mit dieser Störung zusammen, lassen sich jedoch durchweg bei peripheren Nervenalterationen aufweisen.

Das Diphtherietoxin scheint mit der Impulsleitung im Nerven zu interferieren. Die Analyse der Leitungsgeschwindigkeit

ergab bei experimenteller diphtherischer Polyneuritis des Meerschweinchens -zwar relativ spät erfaßbar-, ein stetes Abfallen, demgegenüber die Störung der Erregbarkeit, gemessen an der Chronaxie, geringfügiger und indifferenten Art erschien (Kaeser -221). Leitungsblock und zeitliche Dispersion waren weitere Phänomene der Leitungsstörung, die sonst bei mechanischen Nervenverletzungen und echt entzündlichen Polyneuritiden des Menschen erwartet werden. Kaeser (221): "Der Grad der Leitungsstörungen ergab ein viel besseres Bild der Nervenschädigung als die bei der gleichen Sitzung gemessenen Nerven- und Muskelchronaxien." So fiel die Leitungsgeschwindigkeit mit leichter Muskelschwäche im Durchschnitt auf 85%, die Amplitude des summierten Aktionspotentials auf 50% der Norm ab. Bei erheblicher Parese aller Extremitäten ging die Erregungsleitung des N. ischiaticus etwa auf 65%, die Amplitude des Muskelpotentials auf 20% der Norm zurück. Bei ausgeprägter Symptomatik war Erstere bis auf 48%, die Amplitude bis auf 10% reduziert.

Bei mittelschwer und schwer erkrankten Tieren traten klinische Schwächezeichen und Leitungsabweichung ungefähr synchron auf, während bei leicht affizierten Meerschweinchen die Minderung der Erregungsausbreitung wie der Amplitude den klinischen Erscheinungen bis um maximal 6 Wochen nachhinken konnten. Die elektrischen Ausfälle normalisierten sich mit körperlicher Restitution oder einige Wochen später. Aus Befunden am Menschen geht deutlicher hervor, daß eine schwere Leitungsverzögerung nicht unbedingt mit einer extensiven Parese einhergeht, besonders dann nicht, wenn die Amplitude des Aktionspotentials noch gut erhalten ist. Bei Degeneration in vivo fällt das Muskelaktionspotential stark, die elektrotonische Ausbreitung nur unbedeutend, d.h. bis auf etwa 87%, bevor es gleichzeitig mit Kontinuitätstrennung des Axons zur Unerregbarkeit des Nerven kommt. Nun treten am Meerschweinchen erst deutliche histologische Alte-

rationen zutage (Gutman, Holubar -166). Die geringfügig verhaltene Potentialwelle bei Waller'scher Degeneration wie akuter Thalliumvergiftung mag durch den frühzeitigen Ausfall der schnellsten motorischen Fasern bedingt sein, während bei Diphtherie dieser Bereich ohne entsprechende Amplitudendämpfung weit unterschritten wird (Kaeser -220). In vitro dagegen nimmt die Leitungsgeschwindigkeit bis auf weniger als 40% ab. Diffuse Veränderungen am Myelin-komplex sind vor negativem Erregbarkeitsbefund verifizierbar (Gutman, Holubar -166).

Der kausale Zusammenhang ist ungeklärt. Kaeser(221) sah bei allen mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren Schwellung mit Vergrößerung der normalerweise feinkörnigen Myelinstruktur sowie unregelmäßige Verdickung der Fasern, beide Erscheinungen diffus über das System verteilt. "Die Versuche zeigen, daß schon relativ geringfügige Veränderungen der Markscheide, nämlich eine diffuse Schwellung und ein segmentaler Markscheidenzerfall ohne faßbare Veränderung an den Achsenzylindern und ohne interstitielle Entzündung eine Unerregbarkeit vieler Nervenfasern, einen umschriebenen Leitungsblock anderer Fasern und eine Verlangsamung der Erregungsleitung in den noch erregbaren Fasern erzeugen können".

Die experimentelle Myopathie -hier demonstriert an der Muskeldystrophie cortisonbehandelter Kaninchen- beweist, daß eine Nervenleitungsstörung bei Paresen nicht neurogenen Ursprungs fehlt (Kaeser -221). Prednison vermag nur den Leitungsblock distaler, nicht proximaler Nervenabschnitte bei Guillain-Barré-Syndrom vorübergehend rückgängig zu machen, während ACTH im gesamten Längsverlauf restituierend wirkt und teilweise auch die Leitungsgeschwindigkeit verbessert. Allerdings scheint die Nerven Degeneration ungehindert weiter vorstatten zu gehen (Kaeser -221).

5) Gestalt

a) Topik

Die Frage nach der Prozeßlokalisation betrifft in pathologisch-anatomischer Hinsicht vor allem die Verteilung bezüglich des Längsverlaufes des Nerven, während die klinisch feststellbaren Verteilungsmuster vornehmlich dem Querschnitt zugeordnet sind. Die diphtherische Polyneuritis zeichnet sich durch eine strenge Symptomordnung mit proximaler Akzentuierung auf motorischem, distalem und sensiblem Gebiet aus. Kopf, Rumpf und Extremitäten haben an dieser Profilierung teil. Während sich die Verlaufsgesetze aus Besonderheiten im gesamten Krankheitsprozeß somit auch in den Zwischenvorgängen ergeben, weisen die konstanten Prädispositionstypen auf topologische Eigentümlichkeiten. Sie decken vermutlich eine vorgegebene Ordnung der spezifisch störbaren Elemente im peripheren Nervensystem auf. Wahrscheinlich setzt sich der Krankheitsprozeß aus synchron ablaufenden Störungen in diesen funktionstragenden Strukturen zusammen (Wieck -479). Im Gegensatz zur Myocarditis ist hier der eigentliche syndromgenetische Vorgang von der makroskopischen Gewebsgliederung unabhängig.

"Wenn heute von Neuritis oder Polyneuritis gesprochen wird, so darf nicht die Lokalisation des Prozesses im peripheren Nerven- oder Wurzelgebiet als gesichert gelten" (Scheid -376). Immer wieder wird auf die Rolle zentraler Abschnitte hingewiesen (Preix -337, Hechst -176, Frick -129). Vermutlich sind neben Neurit und Endverzweigungen auch die aktionspotentialbildenden Strukturen in Muskel und Rezeptoren einbezogen, darüber hinaus möglicherweise die im Rückenmark gelegenen Anteile der peripheren Afferenz und Efferenz sowie die Schaltzellen (Wieck -480). Dies indizieren morphologische Befunde (Hechst -176, Glaser -146)

wie klinisch differenzierte Ausfallmuster, insbesondere der sensiblen Sphäre (Scheid -376, Betzendahl -40, Beck -27). Ein zentralnervöser Befund im Sinne einer meningealen Reizung, funktionelle Erscheinungen exponierter Ganglienzellen sowie Infiltrate des Interstitium sind eindeutig vasculärer Genese, damit unspezifischer Natur. Ein unmittelbarer Angriff des Toxins wird durch die Blut-Hirn-Schranke weitgehend unterbunden, die dem Diphtherietoxin gegenüber ausgesprochen effektiv ist, wie Friedemann und Elkeles (135) 1930 aufzeigten. Einer intravenösen Injektion von 2000 Letaldosen folgte kein Übertritt in den Liquor. Dagegen riefen Minimalquanten des Giftes, intracerebral appliziert, bei Meerschweinchen und Kaninchen einen fulminanten, doch unspezifischen zentralen Symptomenkomplex hervor.

Bei experimenteller diphtherischer Polyneuritis bleiben beim Kaninchen, Meerschweinchen und Katze die Myelinabweichungen peripher konzentriert. Das ZNS ist ausgespart (Waksman -461), (Kaeser -221, Donald -97, Cavanagh -71). Bei der Ratte, die hochempfindlich gegenüber Diphtherietoxin ist, konnte allein durch intracerebrale Injektion eine Erkrankung, und zwar ein klinisches Syndrom aufsteigender Paralyse erzeugt werden (Agarwal, Pryce -3). Während sich bei geringen Dosen das Gift die cerebrospinale Achse absteigend auszubreiten schien, trat bei hoher Dosis der Tod ein, bevor die umschriebenen Nekrosen auf Medulla und Rückenmark übergreifen konnten. Drei Faktoren, die Eintrittsstelle des Toxins, der Zeitfaktor und die spezifische Affinität einzelner Anteile, scheinen die Verteilung bei den einzelnen Spezies zu bestimmen.

Der Interpretation polynuratischer Verteilungsmuster nach Maßgabe der einzelnen Nervenabschnitte im Längsverlauf sind enge Grenzen gesetzt. Die Hirnnerven können nicht in dieses Problem einbezogen werden, da sie keine analoge Differen -

zierung erlauben. So konzentriert sich die Strukturwandlung an Wurzelnerven und Spinalganglien bei Mensch, Kaninchen (Waksman -461) und Katze (Donald -97), während beim Meerschweinchen (Waksman -461, Kaeser -221), anscheinend auch Hühnchen (Cavanagh -71) der periphere Nerv hinsichtlich der Längsausdehnung gleichmäßig, bei der Ratte (Agarwal, Pryce -3) überhaupt nicht affiziert wird. Die Ausbreitung des Gefäßnetzes vom Wurzelabschnitt über die Spinalganglien zu den peripheren Nerven sowie die aus histologischen Befunden zu erschließende vasomotorische Reaktionsfähigkeit dieses Bezirkes lassen das periphere Nervensystem gegebenenfalls als einen in sich reagierenden Teil des Organismus erscheinen. So ist nach Auffassung von Kalm und Seitz (223) die Stase im Wurzelnervgebiet, wesentliche Bedingung des Guillain-Barré-Syndroms, Indikator für das Ausmaß des peripheren Prozesses, keinesfalls Ausgangspunkt einer nosologischen Trennung. In anatomischer Sicht kommen dem peripheren Neuron alle Eigenschaften eines organeigenen Gefäßsystems zu. Ein Unterschied in der Dichte der vasculären Versorgung der einzelnen Nerven ist nicht aufzuzeigen. Die Strombahn der Nervenstämmchen weist im Tierversuch eine gleichmäßige Durchströmung auf (Döring -96), die nicht dem Wechsel unterliegt, der den rhythmisch tätigen parenchymatösen Organen eigentümlich ist. Die Zeugnisse für die Existenz einer Blut-Nerven-Schranke blieben bisher äußerst dürftig (Waksman -462). Offenbar stellt das Stratum internum perineurii das wichtigste strukturelle Äquivalent der peripheren Diffusionsschranke dar (Clara -78). Die einzelnen Fasergrößen werden selektiv geschädigt. Dies aufzuzeigen, ist die elektrophysiologische Methode vorerst nicht in der Lage. So ist die Leitungshemmung der schnelleitenden Fasern relativ spät im Zeitablauf erfaßbar. Die diphtherische Polyneuritis am Meerschweinchen belegt bisher nur, "daß die Leitungsgeschwindigkeit zunächst im proximalen Abschnitt und erst etwa zwei Wochen später in den Endab-

abschnitten des Nerven verlangsamt werden. Einer einheitlichen Form der Polyneuritis oder Polyneuropathie scheint somit auch ein bestimmter Verteilungstyp der Leitungsstörungen zu entsprechen." (Kaeser -221).

Als morphologisches Äquivalent der primären Reflex- und Sensibilitätsausfälle gilt der an den intraganglionären Hinterwurzeln einsetzende Myelinzerfall (Scheid, Peters -381). Bei der Katze fand Donald (97) Sehnenreflexminderung und Ataxie mit dem Ausmaß dieser proximalen Veränderungen kongruent. Im menschlichen EMG weist der isolierte Ausfall der Reflexerregbarkeit auf die Affektion der dicksten sensiblen Fasern der Muskelpropriozeptoren vor motorischen und sensiblen Anteilen (Jung -218). Die größte Vulnerabilität am diphtherievergifteten Hühnerchen weisen kurze Spinalnerven mit geringem Umfang und dicht aufeinanderfolgenden Ranvier'schen Schnürringen auf (Cavanagh, Jacobs -71). Die Annahme, daß die gamma-efferenten Fasern unter diese frühest betroffenen Bahnen fallen, könnte die bei den Tieren initial auftretende ausgesprochen Muskelhypotonie erklären. Auf Grund der Tatsache, daß bei diphtherischer Polyneuritis die langen Segmente erst spät und zwar distal degenerieren, während bei Phosphorintoxikation, chronischem Thiaminmangel und weiteren Formen gerade die distalen Abschnitte der längsten Nervenbahnen großen Durchmessers prädestiniert sind, wollen die Autoren einen Transportfaktor nicht außer Acht lassen.

Die Nervenbahnen sind außer durch Ursprung, Lage und Funktion auch durch Beginn und zeitlichen Ablauf der Myelogenese differenzierbar. In der Regel besteht eine direkte Relation zwischen äußerem Durchmesser des Neuriten und Abstand der Schnürringe, zudem zur Leitungsgeschwindigkeit. Anscheinend liegt eine weitere Beziehung vor, dergestalt, daß mit kürzerem Nerv die internodale Länge verringert ist. Ganz allgemein sind die Segmente bei den Fasern des Zentralorgans wie bei den peripheren gegen die Endausbreitungen

hin kürzer (Clara -78).

Die funktionelle Bedeutung der Ranvier'schen Schnürringe, die komplexe strukturelle Beziehung zwischen Glia und Axon sind reichlich ungeklärt. Hier nimmt der Strukturwandel seinen Anfang in Form einer Erweiterung der Spalte, leichter Schwellung und oberflächlicher Furchung der Schwann'schen Zelle. Paranodal zeugt die Myelinscheide eine besondere strukturelle Differenzierung, indem sie in schlingenförmigen Ausweitungen Cytoplasma der Schwann'schen Zellen einschließt (Hess, Lansing -167, Robertson -352). Williams und Landon (486) stellten zahlreiche Mitochondrien in diesen Falten fest, im Ausmaß wahrscheinlich jede andere Zellregion übertreffend. Diese Tatsache, desgleichen die Anhäufung von "Neurosomen" im Neuroplasma dieses Bereichs, legen die Utilisation großer Energiebeträge nahe. Der Zweck ist noch nicht offenkundig. Eine cytologische Demonstration aktiver Proteinsynthese steht für die nodale Region noch aus. So könnte eine Interferenz des Diphtherietoxins mit der Proteinsynthese die Empfindlichkeit der Küken im Stadium der Myelinreifung erklären (Cavanagh, Jacobs -71). Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, daß hier Kaliumpumpen wirksam sind, die eine Anreicherung dieses Kations im perinodalen Raum verhindern. Sollte die Ionenpumpe in der Schwann'schen Zelle ähnlich arbeiten, wie in der perinodalen Membran, so wäre mit der Kaliumresorption auch eine Natriumsekretion verbunden, "die Membran der Schwann'schen Zelle gewissermaßen eine Hilfsstruktur der nodalen Membran." (Haas -167)

Wie die Verminderung der Erregungsleitung mit der Kabeleigenschaft der Nervenfasern zusammenhängt, ist ungeklärt. Nach Kaeser (221), der die Markscheidendegeneration vor die Leitungsminderung setzt, könnten zwei Mechanismen zählen: Einmal würde die Demyelinisation an den Ranvier'schen Knoten über eine diffuse Erhöhung der Membrankapazität zu Aktionsstromverlust im Internodium führen, zum anderen

könnte einer Flächenzunahme der myelinfreien Membran eine Minderung der Stromdichte und damit Zunahme der Latenzzeit folgen.

Eine Definierung vieler Neuropathien scheitert nicht nur an der funktionellen, sondern bereits an der strukturellen Komplexität des Systems. So betrifft nach Ansicht von Fisher und Adams (116), Majno, Waksman, Karnovsky (272) die diphtherische Schädigung nicht die Schwann'schen Zellen als solche, wie diese etwa Simpson (410), Cavanagh- (71), Peterson (331) postulieren, sondern direkt die Myelin- substanz bzw. deren Proteolipide (Fisher, Adams -116). Denn zunächst degeneriert nur das Ende des Internodal- segmentes. Die Kerne der Leitzelle bleiben erhalten, wuchern sogar in den schwersten Fällen. Die diphtherische Polyneuritis sei somit keine neuronale oder axonale Schädigung; die Störung der sensiblen und motorischen Funktionen müsse reversiblen, durch die segmentale De- myelinisation bedingten Ausfällen zugeschrieben werden. Bezüglich der funktionellen Auswirkung folgern Scheid und Peters (381), "daß die Veränderungen an den Markscheiden sich später entwickeln als die Lähmungen", denen wohl frühere, gestaltlich noch nicht faßbare Alterationen zugrunde liegen.

Jedenfalls werden Glia wie Myelinscheide in einer um- schränkten Zone affiziert. Ob auch die verschiedenen Schwann'schen Zellarten selektiv betroffen werden, ist ungewiß (Cavanagh, Jacobs -71). Auch Majno u. Mitarb. (272) müssen die Frage, ob die aufgezeigten Störungen der Lipidsynthese die Fasern in ihrer Gesamtheit oder segmentär angehen, offen lassen. Das symbiontische Verhältnis der Glia zum Neuron, die als intermediär die vitale wie strukturelle Integrität aufrecht erhält, erschwert eine kausale Zuordnung. Die Erkrankungsdisposition einzelner Fasertypen könnte auf qualitativen und quantitativen Kompo- sitionsunterschieden in Protein- und Lipoidumsatz beruhen,

das Vorliegen einer biochemischen Spezifität der Nervenzelle vortäuschen.

Der metabolische Stand der einzelnen Zelle würde die weitere Abfolge bestimmen. In diesem Sinne bedeutet die Degeneration nur eine extreme Manifestation eines viel weiter verbreiteten Prozesses, der das ganze System diffus betrifft.

Cavanagh und Jacobs (71) betrachten die Myelinschädigung als Äquivalent der trüben Schwellung, deren Erscheinung in parenchymatösen Organen, typischerweise Herz, Niere, Leber, als charakteristischer Effekt des Diphtherietoxins gilt.

Indes könnte eine Analogie zur Myolyse die Besonderheiten des Vorgangs näher bringen. Myelinstruktur wie Myofibrillen sind hochorganisierte metaplasmatistische Gebilde, die selektiv ohne notwendige Desintegration der gesamten Zelle, einer Nekrobiose anheim fallen. Wie sehr ein chemisch-physikalisches Moment inbegriffen ist, verdeutlicht die Tatsache, daß die elektrische Erregbarkeit nicht unbedingt gestört, gewebliche Phänomene kaum vorliegen müssen. Der Funktionswandel betrifft den Zeitfaktor, nämlich die Verzögerung des Erregungsablaufes, die sich in der Minderung der Temperatur-Schmerzempfindung, der Stereoästhesie, Stereognosie, Bewegungskoordination sowie in der Zuckenarmut der Muskelaktionspotentiale äußert.

An einer gewissermaßen starren Struktur ist eine Mannigfaltigkeit von Erregungsabläufen und Erregungsbildern vorstellbar. Dem Begriff der Leistung stellte Weizsäcker (470) den Begriff der Form gegenüber. Das Erregungsbild kann als materielles Substrat der erscheinenden Leistungen gelten. Wenn diese Formen der Erregung das für die biologische Leistung Relevante sind, verlieren Art und Weg der Erregung an Bedeutung.

b) Dynamik

Während die Myocarditis keiner eindeutigen Gesetzmäßigkeit im Ablauf, hingegen der Gewebsarchitektonik unterliegt, ist das Wesen der Polyneuritis, unabhängig von makroskopischer Gliederung, mit einer strengen Gesetzlichkeit gezeichnet. Neben der einheitlichen, festfügten Symptomatik offenbart sich ein streng normierter Verlauf, dessen Differenzierung von Scheid und Wieck erarbeitet wurde. Die Stadien gehorchen außer dem Gesetz der Konstanz der Anordnung der Symptome dem einzigartigen der Konstanz des Höhepunktes (Scheid -378), für das Hirnnervenstadium um den 45., das Tetraplegiesyndrom um den 90. Tag fixiert. Alle Einzelstörungen sind in jeder Phase einander zugeordnet. Alle zeitlichen Bestimmungsgrößen: Dauer, Geschwindigkeit, Beschleunigung sind konstant, unabhängig vom Ausmaß der Erkrankung. "Die Schwere der Polyneuritis zeigt sich also nicht in der Zeit, sondern im Ausmaß der Lähmungen am Höhepunkt. Bei der Diptherielähmung liegt also das Syndrom eines primären zeitgesetzlichen Verlaufsgefüges vor" (Wieck -479), wie es bisher noch bei keiner anderen Krankheit festgestellt werden konnte. Die Gesamtterkrankung verläuft symmetrisch, einem weiteren elementaren Gesetz gemäß, das die vollständige Remission der Ausfälle beinhaltet (Wieck -478). Auf Grund dieser Ordnung räumen Scheid und Wieck dem diptherischen Polyneuritisyndrom eine nosologische Sonderstellung ein.

Die Latenzzeit bewegt sich zwischen entzündlichem Rachenprozeß und ersten nervösen Ausfällen im Raum von wenigen bis 52 Tagen (Hansen -171), 60 Tagen (Scheid -378), 12 Wochen (Windorfer -488, Lustig -269). Eine lange Latenzperiode ist in der Pathologie kein singuläres Phänomen. In ihrer Pathogenese scheinbar übersichtlichere Affektionen haben inkubationsähnlichen Verzug von Tagen bis Wochen, so die Nervenausfälle nach Thallium-, Bleivergiftung,

nervös-psychische Folgen nach Leuchtgasvergiftung, insgesamt Prozesse, welche zumeist geweblich nicht greifbar sind. Es scheint eine Eigenart der Nervenfasern zu sein, erst allmählich die Funktion einzustellen. Im Experiment entzieht sich das Diphtherietoxin innerhalb einer Stunde sogar einer zehnfachen Antitoxindosis. Das Gift könnte sich zu diesem Zeitpunkt bereits außerhalb des Kapillarbettes, eventuell sogar an der Oberfläche der Schwann'schen Zellen befinden. Ein ähnlich rascher Eintritt des Toxins erfolgt in HeLa-Zellkulturen, wo die Verminderung der Proteinsynthese nach einer deutlich dosisabhängigen Latenz einsetzt (Strauss, Hendee -428). Der Zeitfaktor beträgt einige Stunden, wohingegen er sich im Nerven in vivo im Raum von Tagen bewegt. Der unterschiedliche Effekt des Diphtherietoxins auf die Gewebe, etwa Muskel und Nerv, könnte sein "... one of tempo, which must depend on the metabolic peculiarities of the particular cell", wie von Waksman u. Mitarb. (461) vermutet. Im Tierexperiment stellt sich die Polyneuritis nicht vor zwei Wochen nach Toxininjektion ein. Der Beginn schwankt nach Dosis, so bei Kaninchen zwischen frühestens 15., durchschnittlich 20. bis 29. Tag (Waksman -461). Müller (295) vermerkt ein Intervall von 23 Tagen bei Kaninchen, die starben, gegenüber 28 Tagen bei Überlebenden. Am vergifteten Meerschweinchen setzen die Paresen zwischen 7. und 31. (Kaeser -221), im Mittel um den 16. Tag ein (Kaeser -221, Frick -133).

Trotz zahlreicher Parallelen entziehen sich etliche Faktoren einer Erklärung mit Hilfe strikt toxischer oder allergischer Genese. Erkrankungsfrequenz, Trousseau'sche Regel sowie die offenbar gegebene Kontinuität des neuropathologischen Prozesses sind nicht in Übereinstimmung zu bringen. Für eine gemeinsame pathogenetische Wegstrecke verschiedener Polyneuritisformen besteht kein Anhalt. So schwindet eine klinische Ähnlichkeit etwa der diphtherischen mit der entzündlichen Polyneuritis, die Bannwarth (22) seiner aller-

gisch-hyperergischen Leitung zugrunde legt, sobald der gesamte Krankheitsablauf mit seinen Eigenheiten verknüpft wird. Für die besonderen Verlaufs- und Verteilungsmuster, die sich auch bei toxischen Polyneuritiden andeuten, ist jeweils ein eigener ursächlicher Mechanismus anzunehmen.

Die Verlaufstypen können durch zeitgebundene Eigentümlichkeiten des Ausgangszustandes, der Zwischenprozesse, der Vorgänge am peripheren Nerven sowie des gesamten polyneuritischen Krankheitsgeschehens bedingt sein. Es ist sehr wahrscheinlich, daß durch die Krankheit ein normalbiologischer Vorgang, der an eine bestimmte Geschwindigkeit gebunden ist, sichtbar wird. Denn eine Krankheit dürfte von sich aus kaum zeitgesetzliche Geschehnisse hervorbringen. Das "primär zeitgesetzliche Verlaufsgeschehen" (Wieck -479) der diphtherischen Komplikation geht augenscheinlich weniger auf Zwischenprozesse, als vielmehr auf zeitgesetzliche Vorgänge am peripheren Nerven selbst zurück." Dem Diphtherietoxin oder einem mit ihm im Zusammenhang stehenden Agens würden demnach zwei Eigenschaften zukommen: 1. die Fähigkeit, eine toxische Wirkung zu entfalten, 2. sich in einen vorgegebenen normalbiologischen Vorgang einzufügen. Man müßte dann weiterhin annehmen, daß das Diphtherietoxin oder jenes Agens die Funktionsstörungen am Nervensystem selbst unmittelbar herbeiführt, daß also keine anderen krankhaften Vorgänge ^{oder} zwischen geschaltet sind oder ausgelöst werden. Durch deren Eigengesetzlichkeit könnten die Zeitgesetze des postulierten normalbiologischen Prozesses nur verzerrt in Erscheinung treten. Diese Annahme würde mit der Tatsache im Einklang stehen, daß man kennenswerte pathologisch-anatomische Veränderungen nicht gefunden hat." (Wieck -478).

Das zeitgesetzliche Verlaufsgeschehen des gesunden Organismus tritt besonders deutlich in den Erregungsabläufen des Nerven hervor. Dieses Funktionssystem, dessen topische Richtung den Syndromcharakter prägt, und das sich anscheinend

auch im Muskel vorfindet, könnte enzymatischer Natur und an der Aufrechterhaltung der Membranpotentiale von Nerv wie Muskel beteiligt sein. Die Ordnung in Auf- und Abbau dieses physiologischen Systems spiegelt sich demzufolge in der Krankheit wieder und prägt dieser eine Zeitgesetzlichkeit auf (Wieck -478). Trotz komplexer kausaler Beziehungen ist das "Sinnvolle" eines Systems und seiner Vorgänge an die "rechte Zeit" gebunden. Der biologische Eigenrhythmus ist als mitbestimmender Faktor, eventuell auch Schutz Einrichtung, eines Systems nicht zu abstrahieren. Jede Entwicklung und Veränderung macht die Abhängigkeit alles organischen Geschehens vom Zeitfaktor offenkundig.

III. Myocarditis diphtherica

1) Nosologische Stellung

a) Historie

Der Begriff Myocarditis wurde 1837 von Sobernheim geprägt. Werner (472) war der erste, der pathologische Zustände des Herzens (Bildung von "Concretionen") mit dem plötzlichen Tod bei Diphtherie in Zusammenhang brachte. 1852 publiziert Winkler ähnliche Beobachtungen: "Über die Blutklumpen in der häutigen Bräune". In der Folgezeit betonen vereinzelte Mitteilungen die postmortalen Befunde großer fibrinreicher Gerinnsel in den Herzhöhlen, die eine Herzlähmung verursachen sollten. Man vermutete eine Hyperinosämie, einen Zusammenhang zwischen Herz und fibrinösen Belägen im Hals. Labadie-Lagrave (248) fand 1873 bei der Hälfte der an "Diphtheritis" verstorbenen Patienten Endocarditis, die er für die Thrombusbildung verantwortlich macht. Spätere Untersuchungen bestätigen beide Befunde als Ausnahme.

Dilatation und fettige Degeneration bei Todesfällen nach Diphtherie beschreibt 1873 Mosler (290). Ein Kaninchen, dem er subcutan ein Stück diphtherischer Membran einimpfte, starb innerhalb 36 Stunden, während das Kontrolltier nach

Einbringen einer in Karbol getränkten Membran überlebte. So kam er zehn Jahre vor Entdeckung des Diphtheriebacteriums zu der Ansicht, daß diese Infektionskrankheit über eine "Blutvergiftung" die Myocardveränderungen im Gefolge führe.

Rosenbach (362) (1877), Birch-Hirschfeld (44)(1878), Leyden (261)(1882), Huguier (208)(1888) veröffentlichen erste eingehende Beschreibungen parenchymatöser wie interstitieller Alterationen und beziehen Störungen der Herzfunktion auf diese "infektiöse Myocarditis". Leyden (261) schildert eine diffus proliferierende Myocarditis "als Tatsache von allgemeiner Bedeutung, die bei anderen Infektionskrankheiten ihr Analogon findet. A. priori hat eine solche Analogie viel Wahrscheinlichkeit für sich. Denn die Infektionskrankheit, die ja in ihrem Verlauf und ihren Symptomen auf der Höhe der Krankheit so viel Übereinstimmendes zeigen, bieten etwas Gleiches auch für die Nephritiden dar. Alle führen gelegentlich zu einer Nephritis, fast alle zu Lähmungen und Herzaffectationen. Aber nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die Art der Komplikation zeigt in jeder dieser Krankheiten besondere Eigentümlichkeiten."

Spätere Befunde etwa von Scagliosi (368)(1896), Ribbert (347) (1900), Aschoff (15)(1904), betonen im Gegensatz zu den Genannten die Parenchymveränderungen als primäre Äußerungen des Herzmuskels auf das giftige Agens, die "parenchymatöse" im Gegensatz zur "interstitiellen" Myocarditis, entstanden durch direkte Gifteinwirkung oder via Gefäßschädigung. Seit der Entdeckung des Toxins der Bakterien bürgerte sich die Bezeichnung "toxische Myocarditis" ein.

b) Begriff

Die diphtherische Myocarditis, wobei der Ausdruck diphtherisch im ätiologischen Sinn gilt, zeigt in Verlauf, zeitlicher Anordnung und morphologischer Erscheinung eine Charak-

teristik, die ihre Stellung innerhalb des Krankheitsbildes Diphtherie unzweifelhaft macht. Sie tritt ihrem Wesen als Komplikation gemäß -im Hinblick auf den Zeitfaktor- nach Überstehen der fieberhaften Lokalerkrankung hinzu. Eine Determinierung ist bei der sog. Frühmyocarditis erschwert, die sich bei toxischen Formen zugleich mit dem noch floriden Primärprozeß manifestiert, daher sowohl als Malignitätszeichen einer allgemeinen Toxingefährdung wie auch als echte Komplikation gedeutet werden kann. Des weiteren sind die Reaktionen des Vasomotoriums, koinzident mit dem akut -entzündlichen Infekt einsetzend, abzugrenzen. Die frühe Herzstörung ist mittelbar und terminal, die spätere Resultat diphtherie-spezifischer Myocardschädigung. Diese manifestiert sich kaum vor dem sechsten Krankheitstag, spätestens nach achtwöchiger Rekonvaleszenz.

Das Wesen der eigentlichen diphtherischen Herzmuskelschädigung, die prinzipielle Frage, ob der primäre Vorgang degenerativer oder entzündlicher Natur sei, ist noch ungeklärt. Zwischen diesen Extremen der verfochtenen Meinungen bemüht sich ein breites Mittelfeld, beide Grundprozesse in einen zeitlichen und kausalen Zusammenhang zu stellen. Letztthin scheint die Tendenz vorzuherrschen, eine Degeneration der Muskelfasern als primären Vorgang zu betrachten, so von Büchner (65) als "toxische Myocardiopathie" umschrieben. Umstritten blieb die Anwendung des Begriffs Entzündung, grundsätzlich Vorgänge am Blutgefäß-Bindegewebs-Apparat erfassend. Der Terminus "Myocardose" (Wuhrmann -490) für hauptsächlich dysproteinämisch bedingte mesenchymale Schädigung fand auch für die Frühmyocarditis bei Diphtherie mit interstitiellem Ödem ohne celluläre Reaktion Anwendung, zwei Erscheinungen, die sich jedoch nur graduell, nicht prinzipiell unterscheiden. Intensität wie Dauer der toxischen Einwirkung prägen mit der Reagibilität des Organismus den morphischen Ausdruck. Wenngleich die Parenchymschädigung vorzuherrschen scheint,

sind ältere Klassifizierungen wie "parenchymatöse", "alterative", "vorwiegend parenchymatöse" Myocarditis als unzulänglich abzulehnen (Saphir -367, Schölmerich -395). Unter kausal-pathogenetischen Gesichtspunkten sind die Bezeichnungen Myocardose, Myocardiopathie wohl sinnvoll, für den klinisch orientierten Begriff der Myocarditis scheint vielen Autoren eine begriffliche Eliminierung verschiedener Stadien, so des interstitiellen Ödems als Myocardose, der Zellschäden als "primär parenchymatöse Degeneration" verwirrend. Vorerst läßt sich die gesamte Gruppe der Myocarditiden am sichersten ätiologisch gruppieren.

c) Ätiologische Zuordnung

Relativ enge Beziehungen lassen sich zwischen Lokalisation des Primärprozesses, der Schwere des initialen Krankheitsbildes sowie der Frequenz bestimmter Nachkrankheiten der Diphtherie aufzeigen. Eine Gliederung der Komplikationshäufigkeit verdeutlicht, daß neben den initial-toxischen auch die mittelschweren Rachendiphtherien die Häufigkeit einer Myocarditis beeinflussen. Doch vermüßte Buchhorn (63) die Konstanz des Komplikationsindex, die den neurologischen Störungen eigen ist. Nur bei den reinen Rachenlokalisationen gleiche er diesen, während die Rachen-Larynx-Diphtherie weniger zu cardialen Erscheinungen neigte.

Niggemeyer (304) beobachtete am Krankengut der Jahre 1932-39 an Diphtherien vom Typ I bei 11,5% klinische Herzbeteiligung meist von der dritten Woche ab und zwar für Lokalisation in der Nase 6,09%, an den Tonsillen etwa 17%. Progrediente Formen vom Typ II zeichnen sich durch Häufung metadiphtherischer Erscheinungen aus. Von 612 Patienten erlitten 22,55% passagere Kreislaufschwäche, 45,59% Herzschäden. Bei den toxischen Verlaufsformen komplettieren Herz-Kreislaufschwächen die protrahierteren Abläufe. Ins-

Der zeitliche Ablauf wurde von Bartmann und Reinert (24) in einer Statistik zusammengestellt
 Die Werte von Lukoschek (269), Panndorf (325) und unseren Ableitungen hinzugefügt, ergeben somit
 folgende Skala :

Zusammenstellung von Frequenz- und Zeitwerten

Frequenz			P			PQ			QRS			QT			
	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.
Pratt	327	400	232	0,016	0,025	0,008	0,036	0,055	0,024	0,013	0,021	0,008	0,094	0,139	0,0
Willlich	312	448	244	-	0,028	0,012	-	0,069	0,037	0,012	0,020	0,008	0,115	0,155	0,0
Cornil	200	-	-	-	-	-	0,066	0,100	-	0,041	0,050	-	0,140	0,15	-
Schwab	200	-	-	-	-	-	0,066	0,100	-	0,041	0,050	-	0,140	0,15	-
Schinzl	200	-	-	-	0,040	0,020	-	0,080	0,050	-	0,026	0,016	-	-	-
Bartmann u. Reinert	245	345	168	0,033	0,045	0,025	0,059	0,095	0,040	0,032	0,045	0,020	0,127	0,17	0,1
Lukoschek	267	340	160	0,029	0,035	0,020	0,051	0,060	0,050	0,026	0,040	0,02	0,12	0,14	0,1
Panndorf	243	336	132	-	0,037	0,025	-	0,075	0,050	-	0,025	0,125	-	0,15	0,0
Eigene Werte	283	363	170	0,024	0,04	0,015	0,057	0,070	0,050	0,026	0,020	0,035	0,112	0,14	0,0

störungen, die sich je nach Mittel unterschiedlich äußern. Daneben kam es zu Pulsverlangsamung, während bei Urethan die Pulsfrequenz alterniert. Oppenheimer (320), Schwab (398), Panndorf (325) lehnen eine mögliche Beeinträchtigung des Ekg durch Urethan ab. Es gelinge zwar, technisch einwandfreie Kurven mit größter Konstanz anzufertigen, doch sei bei einmaliger Narkoseanwendung unbedingt mit Abweichungen zu rechnen. Erst recht verbieten sich daher fortlaufende Untersuchungen.

2) Form und Zeitwerte

Buchanan (62) bestimmte 1909 erstmals bei einer Reihe von Tieren die Herzfrequenz, die des Meerschweinchens mit 132-288 Schlägen/min. Bei geeigneter Ableitungstechnik wird im allgemeinen ein regelmäßiger Sinusrhythmus und eine durchschnittliche Schlagfolge von 250-273 pro Minute beobachtet (Zuckermann -498).

Die Formgebung wird in der Literatur folgendermaßen umschrieben:

P : von Panndorf (325) in Thoraxableitung als deutlich spitzwinklige Zacke, in I und II positiv, in III negativ beobachtet. Meren Höhe gibt Schinzel (388) bei Achsenableitung mit 0,12-0,15 mV, aus der 0-Linie unter $54-60^{\circ}$ ansteigend, unter $50-60^{\circ}$ abfallend an.

Willich (487) fand die Zacke in allen Extremitätenableitungen gut ausgeprägt, in I und II immer positiv als runde, mitunter doppelgipflige Form mit einer Amplitude von 0,05-0,2 mV. P₃ war in der Regel etwas niedriger, auch nur angedeutet oder negativ.

Schwab (398) sah die P-Zacke immer gleichbleibend nach oben orientiert. Bei Partmann und Reinert (24) wies P im Extremitäten-Ekg einen Wechsel der Form auf, etwa in dem Ausmaß wie vom menschlichen Bild her bekannt. P₁ war zu 96% positiv, P₂ zu 99%, P₃ zu 86%. Davon zeigten 20,5% eine doppelgipflige Konfiguration.

Kienle (230) gibt bei einer Häufung maligner Formen eine Todesfrequenz von 20,1% an, Rostowski (364) 4,97%, Buchborn für reine Myocardschäden 5,5% gegenüber isolierten Störungen des Reizbildungs- und Leitungssystems mit 25% an. In Epidemien kann sich die Zahl bis zu 60% erhöhen, davon für Kleinkinder fast auf 100%, für Zwei- bis Zehnjährige auf 50%, Erwachsene auf 25% (230).

2) Symptomatik

Das Myocardosesyndrom erfaßt zunächst rein funktionelle Störungen des Herzens, die in verschiedenen Symptomen des Kreislaufs Ausdruck finden (Wuhrmann -490). Dazu gehören Frequenzänderungen, Hypotonie, Dyspnoe, Cyanose, refraktäres Verhalten gegenüber Glykosiden, Ekg-Veränderungen, vermehrte allgemeine Müdigkeit und Leistungsabnahme, Neigung zu Tachycardie oder Bradycardie. Oft sind respiratorische Arrhythmie sowie schlechte Spannung des ordentlich gefüllten Pulses vorhanden. Die diastolischen und systolischen Blutdruckwerte sind eher tief.

Frühe und verlässliche Hinweiszeichen der organischen Myocardschädigung sind psychische Veränderungen wie Apathie, Übellaunigkeit, Unruhe, depressive Verstimmung bis Vernichtungsgefühl. Charakteristisches Symptom ist häufig Erbrechen, das andererseits auch Teilerscheinung der akuten, allgemeintoxischen Phase darstellt. Daneben stellen sich als objektive Befunde ein: Verbreiterung der Herzdämpfung, weiche, undeutliche Töne, systolisches Geräusch, gedoppelter, zweiter Herzton, embryonaler (Tic-Tac-)Rhythmus. Der Symptomenkomplex wird oft mit einem Pulsus celer et altus eingeführt (Ströder -431). Eine erhöhte Herzaktion sowie schwache Herztöne sind nicht notwendig ein Indiz primär myocardialer Schwäche. Protrahiertere Formen der Herzinsuffizienz gehen mit erheblicher Leberschwellung, bisweilen Nierenschwellung, seltener Ödemen und Transsudaten einher.

Bei akuten Versagen folgt der anfänglichen Frequenzsteige-

rung rasch eine Bradycardie. Insbesondere die Spätm myocarditis kann zu stürmischer Dekompensation mit plötzlicher Herabsetzung des Minutenvolumens, kleinem, bradycarden Puls, zunehmender Herzverbreiterung, mangelndem Hautturgor führen. Eine mehr isolierte Bradycardie spricht als Zeichen einer AV-Blockierung oder Rhythmusstörung auch für einen direkten Ausfall des Leitungssystems. Die verschiedenen Störungen der Herztonfolge können schließlich zu Galopprrhythmus führen im späteren Verlauf, ab dritter bis sechster Woche ist eine persistierende oder bei körperlicher Betätigung auftretende Tachycardie häufig.

3) Formale Genese

a) Kontraktilen Parenchym

In den ersten Tagen der diphtherischen Erkrankung kommt es neben einer serösen Durchtränkung zu degenerativen Prozessen im Sinne einer Verfettung, trüben Schwellung, vacuolären Entartung, Verlust der Kernfärbbarkeit, wachsartiger Degeneration, um mit dem Bild der Myolyse als eingreifendster Alteration zu enden. Zeitliches Auftreten und Verhältnis des Ablaufs in Parenchym und Interstitium zeigen sich interferierend, wenngleich die Parenchymläsion vorherrscht. Degeneration und Entzündung gehören biologisch zusammen. Allgemein ist für das Myocard eine Monotonie der formalen Äußerungen bezeichnend (Letterer -259).

Initialer und regelmäßigster Befund ist eine Verfettung, ab zweitem oder drittem Krankheitstag (Fahr -112), deutlicher zwischen fünftem und fünfzehntem. Wie bei anderen Infektionen und Intoxikationen findet sich eher die diffuse, kleinfleckige Verbreitungsform, der bereits Ribbert (347)(1900) eine Abhängigkeit von Gefäßnetz zuerkannte. Anfangs zeigen sich in einzelnen Faserabschnitten

Willich (487) verbesserte diese Methode durch zwangloses Aufhängen der Tiere in einer der normalen Körperhaltung entsprechenden Form. Diese befinden sich dabei in einer ovalen Manschette aus weichem Tuch, die Pfoten durch vier Löcher gesteckt. Die Anordnung in freischwebender Haltung und Ableitung mit Wollfäden wurde auch von Wanckel (466) und Niehus (302) übernommen. Sie bestätigen die Ergebnisse Willichs, dessen wiederholte Untersuchungen des gleichen Tieres im wesentlichen eine Individualkonstanz, ausgenommen die T-Zacke, ergaben.

Lukoschek (268) ließ schließlich das Tier seine gewohnte, kauende Ruhelage einnehmen. Die Handfläche umgreift den Rücken mit leichtem Druck, der das Meerschweinchen zu beruhigen scheint. Seine durchaus physiologische Versuchsanordnung mit Plattenelektroden bestätigt ein konstantes Ekg für jedes Tier. Extrasystolen wurden nie bemerkt.

f) Narkoseanwendung

Nach Ansicht der meisten Autoren ist es unmöglich, ein Normal-Ekg in Narkose zu gewinnen. Der Einfluß zahlreicher Betäubungsmittel auf die Herzfunktion äußert sich hauptsächlich an S- und T-Zacke.

Jasinski und Grauwiler (215) untersuchten die pathologischen Veränderungen bei Barbituratnarkose. Hansen und Rech (172) registrierten bei mit Äther narkotisierten Meerschweinchen kurz vor dem Wurf gleichzeitig Ekg von Muttertier und Foetus, indem sie zwei Elektroden unter die Haut der Vorderextremitäten und eine entsprechend isolierte Nadelelektrode durch die Uteruswand stachen. Bei Vagusreizung geht der Herzschlag des Muttertieres sofort, beim Foetus zehn Sekunden später zurück. Die Ekg-Kurven zeigen beiderseits deutlich positive P und R. Die stets positive T-Zacke ist beim Foetus deutlicher ausgeprägt. Lukoschek (268), der nach eigener Prüfung jedes Narkotikum ablehnt, fand bei Äthernarkose auffallende Rhythmus-

fingerlinge zur Isolierung und Feuchthaltung gestülpt, dazwischen die am Ende der Ableitungsschnüre befindlichen Bananenstecker als Elektroden geklemmt. Die Abbildungen zeigen technisch einwandfreie Ekg. Wanckel (466) und Niehus (302) wickelten Bananenstecker, von denen die Isolierung entfernt worden war, mit wassergetränkten Wollfäden an die Extremitäten.

Lukoschek (266) lehnt mit anderen Autoren die Verwendung der Nadelelektroden ab und verwendet selbst angefertigte, der Beinform angepaßte Plattenelektroden, die, in Leinenlappchen eingenäht, durch einen zusammengeklebten Fingerling mit konstantem elastischem Druck an den rasierten Beinen festgehalten wurden. Unter weitgehend physiologischen Bedingungen beobachtete Lukoschek im Gegensatz zu einigen Untersuchern vor Versuchsbeginn bei 100 Tieren immer normalen Sinusrhythmus, nie Extrasystolen oder individuelle Formschwankungen.

c) Ableitungsstellen

Schinzl (388) leitete an den vermutlichen Schnittpunkten der verlängerten Herzachse mit der Körperoberfläche ab (links: dritter Intercostalraum, 1 cm über dem Sternum, rechts: am vorderen Scapularrand, 1 cm unter dem dorsalen Rand). Entsprechend der Methodik nach Nehb (1938) wählten Jasinski und Grauwiler (215) die Ableitungsorte am Meerschweinchenkörper (Sagittale des Rückens, auf der Höhe des diaphragmatischen Wirbels, linke Brustseite über dem Brustbein, rechte Halsseite unter dem rechten Ohr). Von Panndorf (325) wurden die Aktionspotentiale in der Regio praecapularis dextra dorsalis, Regio apicis und Regio subilica sinistra aufgenommen, gepolt nach der klassischen Methode Einthovens.

Bartmann und Reinert (24) registrierten neben einer Reihe von Extremitäten-Ekg auch Brustwand-Ekg, 3 mm rechts oder links vom Sternum abgeleitet, die Extremitätenableitungen wurden dabei als indifferente Elektrode zusammengefaßt (unipolare Ableitung nach Wilson). Überwiegend zeichneten die Untersucher (Pratt -336, Willich -487, Niehus -302,

Die Verfettungsvorgänge in Herz- und Skelettmuskel sind eindeutig vom ZNS her auslösbar, somit sekundär, wie Frick (129) experimentell aufzeigen konnte. Die anderen Organveränderungen der Diphtherie können nicht durch zentralen Eingriff hervorgerufen werden. Kausalgenetisch weist die Verfettung, stärker etwa als die Myolyse, auf die vasculäre Versorgung. Doppelseitige Vagusdurchtrennung führt zu ausgedehnter fettiger Abwandlung des Myocards, auf intracardiale Durchblutungsnot hinweisend. Die Abfolge an den verschiedenen Muskelgeweben legt eine Disposition je nach funktioneller Aktivität und Empfindlichkeit nahe. " Es wäre also die Fettkörncheneinlagerung nur die Folge, nicht die Ursache der Kompensationsstörungen" schlossen Aschoff und Tawara (16) bereits 1906.

Der zugrunde liegende biochemische Mechanismus ist unklar. Nach experimenteller Intoxikation ergab sich als biochemisches Äquivalent der histologischen Verfettung bei Diphtherie eine Anhäufung von Triglyceriden (Wittels, Bressler -489). Vorliegende Ergebnisse stützen deren Hypothese einer Blockierung der Fettsäureoxydation als kausalen Mechanismus. Bereits Fahr (112) erachtet 1916 die drei Veränderungen: Verfettung, Myolyse und interstitielles Entzündung als grundsätzlich voneinander unabhängige Phänomene.

Als charakteristischer Effekt des Diphtherietoxins gilt zudem die klassische pathologische Erscheinung der "trüben Schwellung", die in Herz, Leber, Niere auf Dystrophien im Eiweißstoffwechsel und an Eiweißstrukturen deutet. Diese "albuminöse Trübung", auch körnige Degeneration genannt, tritt bei Infektionen, toxischer Schädigung, Hypoxie als zumeist reversible Zelländerung auf. Ursachen wie gestaltliche Äußerungen dieses Phänomens wechseln. Der Vorgang ist an eine im Anfang reversible Umformung der Mitochondrien gebunden und muß als Ausdruck intra- und extrazellulärer Veränderungen der Osmose angesehen werden, und zwar

als aktive Antwort der Zelle auf diese Reize" (Meessen -278). Veränderter Grenzflächenpermeabilität mit "Dysionie" folgt erhöhte Wasserretention der Zelle, die dem osmotischen Konzentrationsgradienten unterliegt. Der Vorgang ist reversibel solange die Außenmembran der Mitochondrien weitgehend erhalten bleibt.

Zischka (497) beobachtete bei experimenteller Diphtherievergiftung des Meerschweinchens eine Gesetzmäßigkeit zwischen relativer Erhöhung der Milchsäurekonzentration und Auftreten der trüben Schwellung, daneben auch der fettigen Degeneration sowie Kernuntergang, die wohl dafür spricht, "daß die histologischen Veränderungen zu dieser Zeit mit dieser bestimmten Erhöhung der Laktatkonzentration irgendwie im Zusammenhang stehen. Die bei der trüben Schwellung bestehende saure Reaktion der Zelle (Schmidtman) würde diesen Befunden entsprechen, obwohl wir mit Zollinger die Säuerung allein nicht als einzige und direkte Ursache der albuminösen Trübung ansehen, sie aber mit Altman u.a. für die auftretenden Strukturveränderungen für sehr bedeutend halten."

Die Änderung der Grenzflächenpermeabilität bringt auch eine erhöhte Eiweißaufnahme der Zelle mit sich, ein für den Myocardosebegriff charakteristischer Vorgang. Bei der diphtherischen Vergiftung von Tieren nimmt das Zelleiweiß der Leber um 20% bei gleichzeitig steigendem Wassergehalt zu. Mit Diphtherietoxin, Histamin, Allylformiat wird ein Absinken des Plasmaeiweißes und vermehrte Proteinablagerung unter Trübung des Cytoplasmas erreicht (Letterer -259). Bei intraplasmatischer Proteinablagerung bleiben die Mitochondrien unberührt oder verfallen einer vakuolisierenden Aufquellung, Zeichen einer parallel verlaufenden regressiven Dystrophie. Die "vakuoläre Degeneration", als "intrazelluläres Ödem" eine Steigerung der trüben Schwellung, setzt an den Mitochondrien mit gestörtem Wasseraustausch ein. Im Grundcytoplasma des kontraktilen wie spezifischen

Muskelsystems bilden sich wassergefüllte Bläschen, deren feine Granulierung von Proteinkörnchen herrührt. Selbst große Vakuolen sind vollständig rückbildungsfähig. Mit Störung des Grundcytoplasmas wird auch das am intra- und extrazellulären Stoffaustausch beteiligte endoplasmatische Retikulum ergriffen.

Mit zunehmender hydropischer Schwellung der Muskelzellen zeigen sich Kernveränderungen, die verankerten Myofilamente lösen sich, die "Fibrillolyse" (Grundmann) führt zur Myocytolyse. Die "Myolyse", der "schollige" oder "körnig-schollige" Zerfall ist wesensgleich der "wachsartigen Degeneration" (Zenker) der Skelettmuskulatur. Der Entstehungsmechanismus dieser eigentümlichen Gerinnungsform mit partieller Nekrose ist unklar. Die Sonderstellung zur Nekrose beruht auf der Reversibilität, da ein Teil der Zelle verschont bleibt. Die Myolyse tritt hinsichtlich des Stärkegrades am tiefgreifendsten bei Diphtherie auf. Die ersten Beschreibungen stammen von Rosenbach (362) (1877), Scagliosi (368) (1896), Ribbert (347) (1900). Mit Verlust der Querstreifung zerfallen die Fasern in zylindrische, körnige Bruchstücke. Deren Konturen sind unregelmäßig, höckrig, stufenförmig. Die Kerne gehen unter oder liegen als Chromatinbröckel zwischen den Schollen. Eine Regeneration ist möglich, solange Muskelkerne und Fibrillen erhalten bleiben. Nach Befunden Tanakas (441) (1912) können Verfettung und wachsartige Degeneration kombiniert, in hyalin degenerierten Fasern zum Teil feine Fettröpfchen enthalten sein. Dagegen schienen Ribbert (347) beide Phänomene in umgekehrt proportionalem Verhältnis zueinander zu stehen. "Ein scholliger Zerfall fettig degenerierter Muskelteile scheint nicht vorzukommen und eine Fettmetamorphose der hyalinen Massen ist nicht möglich." Eppinger stellt die Sarkoplasmaauflösung unter dem Namen "Myolysis cordis diphtherotoxica" (109) (1903) vor.

Bürger (67) spricht 1911 von einem "kardiolytischen Prozeß". Vereinzelter Beginn wird zwischen zweitem und viertem Krankheitstag (Oheim -314, Donnerstag -98), meist ab siebten, achten, regelmäßig erst vom zehnten Tag an (Fahr -112) konstatiert. Das Maximum bewegt sich zwischen siebtem und dreizehnten Tag, ein Abklingen erfolgt gegen den 17. Tag hin. Oheim (314) fand noch erhebliche Spätfunde am 37. Tag mit besonders starker Bindegewebsproliferation.

Ribbert (347) beschreibt als Ursache der Alteration eine "primäre Schädigung und Zusammenhangslockerung des Muskelzellenprotoplasmas durch das diphtherische Gift. Die weniger widerstandsfähigen Fasern zerreißen an einzelnen Stellen oder in immer wiederholten einander folgenden kleineren Kontinuitätstrennungen. "Die Auflösung der isotropen Schicht bei Verdichtung der anisotropen bezieht Eppinger (109) auf direkten Toxineffekt, wobei ein toxisches Ödem eventuell vermittelnd, vielleicht gleichzeitig mit der Faserschädigung auftreten könne. Demgegenüber äußert Mönckeberg (288): "Auflösungserscheinungen an den Zerfallsprodukten und deren Resorption sind zweifellos sekundärer Natur, wie wir stets nach Absterben von Gewebe im lebenden Organismus Kolliquationen auftreten sehen."

Bei Meerschweinchen ist in der akuten Phase der diphtherischen Intoxikation selbst bei makroskopisch sichtbaren Anomalien die Myofibrillensubstanz strukturell unversehrt, so Schmidt (391). Hier ist der Zeitfaktor einzubeziehen, denn die Tiere starben bei der gewählten Dosis zwischen 36 und 96 Stunden. Angriffspunkt der Schädigung soll nicht der anisotrope Fibrillenteil, sondern jene Bezirke sein, wo die Muskelfasern die isotrope Querschicht durchstoßen. "Der primäre Vorgang dürfte in der durch das Diphtherietoxin bedingten Änderung der Capillarpermeabilität zu suchen sein." (Schmidt -391) hinsichtlich des zeitlichen Aufschubs nicht in unmittelbarer Toxinwirkung.

Nach protrahierter diphtherischer Vergiftung -mit Tod um den fünften Tag- fanden Grunke, Schumann und Böhm (160) am Tierherz deutliche Glykogenminderung, die meist mit Myolyse, nicht unbedingt Entzündungserscheinungen einherging. Bei Mangel an energiereichen Substraten oder Sauerstoff setzt die kompensatorische anaerobe Glykolyse Merkmale in Form von wachsartiger Degeneration und Myolyse (Schmid, Siess - 390). Bei gleichzeitiger Dyselektrolytämie sind die Störungen im Kaliumhaushalt von Bedeutung. Schon die zeitliche Differenz und eine scheinbar autonome Exacerbation, unabhängig vom Lokalprozeß im Pharynx, deuten auf komplexe Vorgänge. Rein aus der Sicht der Geschehensabfolge scheint eine unmittelbare Lysis durch das Diphtherietoxin zweifelhaft, wenngleich -unabhängig vom kausalen Zusammenhang- die partielle Fasernekrose als letzte und weitgehend spezifische Folge der Herzaffektion deren Intensität widerspiegelt. Die Eigenart der Myolyse, insbesondere verzögertes Auftreten und neuerliche Progredienz, bedingen die Vielgestaltigkeit und weite Amplitude des klinischen Verlaufes der Diphtheriemyocarditis.

b) Leitungssystem

Das Erregungsleitungssystem findet sich in gleicher Weise wie die kontraktile Muskulatur affiziert, nur gehen die Ansichten über die pathologisch-anatomische Selbständigkeit des Bündels auseinander.

Rohmer (356) konnte 1913 keine besondere Affinität des Diphtherietoxins zum spezifischen Muskelsystem feststellen, vielmehr, daß "der Hauptstamm des Bündels sich von dem stark verfetteten und entzündlich veränderten Myocard, welches besonders im zweiten Fall sehr zahlreiche wachsartige Degenerationsherde aufwies, durch seine Unversehrtheit abhob ... Nur der linke Schenkel zeigte beide Male in einigen Verzweigungen an einzelnen Stellen stärkere

wachsartige Degeneration mit entsprechender reaktiver interstitieller Wucherung, aber selbst hier war nirgends mehr als die Hälfte des Querschnitts ergriffen." Er folgert, "daß bei der bekannten relativen Unabhängigkeit dieses Systems vom übrigen Myocard dasselbe bei der diphtherischen Herzschiidigung befallen werden kann, aber nicht muß."

Einer gleichsinnigen Befall bestimmten Fahr (112), Amenomiya (6), Mohr (286) analog leukämischen Infiltraten, Ruhr, idiopathischer Myocarditis. Mohr (286) gibt eine abnehmende Stärke der Affektionen in der Reihenfolge Vorhöfe, rechte Kammer, Septum, Papillarmuskulatur, linke Kammer an.

Während Hottinger (203) und auch Schöhlmerich (395) von einer besonderen Affinität zum Leitungssystem sprechen, lehnt diese Arnold (13) ab. Die Sonderstellung dokumentierte sich -so Tanaka (441), Berblinger (36), Hinsbergh (189), Mönckeberg (288)- gerade im Formwecsel der trüben Schwellung sowie der Verfettung neben Atrophie und Pigmentierung, Hypertrophie und Zirkulationsstörungen, insofern bewiesen, da "einerseits die spezifischen Fasern sich an den schweren Läsionen des Myocards, besonders auch der direkt benachbarten gewöhnlichen Herzmuskelfasern überhaupt nicht zu beteiligen brauchen oder wesentlich andere Grade der gleichen Erkrankung wie das Myocard aufweisen können und daß andererseits völlig isolierte degenerative Verfettungen im System bei intaktem Myocard beobachtet werden." Mönckeberg (-288) zieht für das Vorkommen solcher isolierter "Systemerkrankung" teils eine besondere Affinität des Toxins zu den an Lipoidsubstanzen reichen Systemfasern, teils die subendocardiale Lage und die reichliche Vascularisierung in Betracht. Die einzelnen Abschnitte zeigen unterschiedlichen Befall, auch gegenüber angrenzender Myocardanteile.

Die Blutungen sind hier im allgemeinen ausgesprochener als in der Triebmuskulatur (Berblinger -36, Ribbert -348, Mohr -286), insbesondere subendocardial lokalisiert und

ebenso wie die durch Vaguserregung zustande kommenden um den linken Tawara-Schenkel, "so daß man sie geradezu als eine spezielle Erkrankung des Systems bezeichnen könnte." (Mönckeberg). Dies hängt "zweifelloos mit dem Reichtum an Blutcapillaren einerseits, mit der lockeren Beschaffenheit des Gewebes um die Schenkelausbreitungen im Gegensatz zu dem sonst straffen subendocardialen Gewebe andererseits zusammen. "Die Fasern im Bereich der Blutaustritte zeigen zumeist Verfettungsbilder mit Schwund der Längs- und Querstreifung und körnigem Zerfall, später lymphocytaire Infiltration, begleitet von Plasmazellen und Fibroblasten.

Die formalen Abweichungen vermitteln den Eindruck eines eher diffusen Befalls des ganzen Systems im Gegensatz zur mitunter herdförmigen Anordnung im Myocard (Mohr -286). Nach Befunden Mönckebergs zeigen die Endausbreitungen des Bündels hauptsächlich körnig-scholligen Zerfall, in der Regel mit reichlichen Fettröpfchen durchsetzt, zuweilen Veränderungen im Sinne einer vacuolären Degeneration. Bei protrahiertem Krankheitsverlauf finden sich Infiltrationen und Proliferation neben den Parenchymalterationen, die gemeinsam zweifellos schwere Leitungs- und Rhythmusstörungen intra vitam verursachen. Es erscheint nicht bedeutungslos, aus den geringfügigen Abweichungen der pathologischen Erscheinungskomplexe beider Systeme auf das Bestehen einer eigenen Pathologie des Leitungssystems zu schließen, andererseits diese Autonomie abzulehnen, insofern als die gleiche Noxe verschiedenen funktionelle Konsequenzen zeitigt.

Eine gewisse Selbständigkeit der Funktion der Reizbildung und Erregungsleitung ist durch zahlreich angeordnete Ganglienzellen im Bereich des Leitungssystems gewährleistet. Diese gehören dem intramuralen Nervensystem an, während den vegetativen Afferenzen und Efferenzen die Steuerung obliegt.

c) Interstitium

Ausmaß wie Charakter der interstitiellen Erscheinungen werden bei Diphtherie je nach pathogenetischem Aspekt, vielleicht auch als Ausdruck epidemiologischer Besonderheit wechselnd angegeben. In der Auseinandersetzung über das Abhängigkeitsverhältnis der Gewebsanteile spricht sich eine Fülle von Angaben für die primäre Natur der Parenchymläsion und darauffolgende "reaktive" Vorgänge aus. Demgegenüber wird die Möglichkeit einer selbständigen Entzündung aufgrund vereinzelter Frühbefunde von Oheim (314), Maßhoff (276), Hinsbergh (189), Mohr (286), Schmid (391) hervorgehoben. Perivasale Infiltrationsherde ohne auffälligen Parenchymbefund nahmen bereits Birch-Hirschfeld (44)(1879), Leyden (261)(1882), Hollwachs (199)(1899) zur Kenntnis. Romberg (359,360) schreibt 1892 von einer "primären akuten interstitiellen Myocarditis", die "anatomisch und klinisch fast zu derselben Zeit mit den diphtherischen Lähmungen eintritt, deren Entstehung ja mit Sicherheit auf die Wirkung eines spezifischen Toxalbumins zurückgeführt ist," völlig unabhängig von Degenerationsbildern, daher "weder als reaktive Entzündung noch als Ursache der Degeneration anzusehen." Auch Mönckeberg (288) äußert 1924 nach Untersuchung diphtherisch geschädigter Herzen, "daß außer den Parenchymläsionen und der an sie sich anschließenden alternativen oder exsudativ-proliferativen Myocarditis noch andere Prozesse vorkommen, die sich in nichts von der sog. herdförmigen, nicht eitrigen, interstitiellen Myocarditis unterscheiden. "Deren Auftreten in Form perivasculärer Rundzellen- und Leucocytenansammlungen, verbunden mit kapillären Blutaustritten, läßt Mönckeberg daran denken, "daß die das Herz betreffende Noxe nicht nur die Muskulatur, sondern auch die Gefäßwände alterieren kann, so daß neben den Parenchymveränderungen und deren Folgezuständen und ganz unabhängig von ihnen auch primäre interstitielle entzündliche Prozesse

zustande kommen."

Eine primäre Beeinträchtigung des Interstitiums ist zunächst durch das "interstitielle Ödem" gegeben, das Oheim (314) konstant bei Fröhntodesfällen zwischen zweitem und fünftem Tag antraf. Auch Günther (161) fand zu dieser Zeit kaum Muskelfaserveränderungen bei starker ödematöser Durchtränkung mit Schwellung der Bindegewebszellen und angedeuteten "Rundzellinfiltraten". Diese gibt Fahr (112) schon ab zweitem Tag an, besonders subendocardial auftretend. Ribbert (347) beschreibt diese auch um größere Gefäße des Epicards, Hollwachs (199) eine stärkste Ausprägung in zweiter und dritter Woche.

In den ersten fünf Tagen wird eine erhöhte Blutungsneigung allgemein betont. Die Blutextravasate erscheinen fleckig und flächenhaft ausgebreitet, bevorzugt unter dem Endocard des linken Ventrikels, auch im Bindegewebe um die His'schen Verzweigungen (Günther- 161) (Hinsbergh -189). Das Tierherz weist nach akutem Tod vor dem dritten Tag capilläre Hyperämie, feinste Blutungen und vereinzelt Herde von Leuco- und Lymphocyten auf. Bis zum sechsten Tag verringern sich diese hämorrhagischen Phänomene zugunsten stärkerer Parenchymschädigung, die in Form von Myolyseherden mit beginnender interstitieller Reaktion an Intensität zunimmt. (Frick -132, Heinlein u. Mitarb. -183). In Abhängigkeit von der Toxindosis überwiegen in zeitlicher Reihenfolge: der neurohormonal konditionierte Gefäßfaktor (Blutung, entzündliches Ödem, Verfettung) -Myolyse, Äquivalent des Toxineffektes- interstitielle Myocarditis, Ausdruck multipler Interferenzen. Der Zeitfaktor spielt eine bedeutende Rolle.

Der Kreislaufbedingte Komplex tritt im protrahierten Ablauf meist als das Parenchym erst sekundär schädigende Noxe hinzu. Wuhrmann (490)(1956) betont den pathogenetischen Faktor der erhöhten Kapillarpermeabilität, die "Proteinurie in die Gewebe" in Analogie zur "Albuminurie

ins Gewebe" (Eppinger -110), "Dysorie" (Schürmann -379), "serösen Entzündung" (Rössle -355). Unter Hinweis auf das wiedererstandene Prinzip der Dyskrasienlehre prägt Wuhrmann den Begriff "Myocardose".

Zeitliche wie qualitative Dynamik bestimmen die Übergänge zwischen einem Ödem, sozusagen als "Schockfragment" entstanden, und weitgehend zellfreier seröser Entzündung. Der unterschiedliche Effekt von entzündungserregenden Blutproteinen und Toxinen ist noch nicht zu fassen. Dem Diptherietoxin kommt eine ausgesprochene Permeabilitätsbeeinflussung, eine "proteinogene Intoxikation" (Wuhrmann -490) zu. Ob die pathische Diapedese in der Endstrombahn das entscheidende oder erst sekundär zu den Stoffwechselanomalien der Herzmuskelzellen führende Moment ist, müßten weitere Untersuchungen festlegen.

Die Faktoren, die über Zellbildung und Differenzierung das entzündliche Zellbild variieren, sind vorerst ungeklärt. Oheim (314) konstatiert eine Relation des Auftretens der Exsudatzellen zur Dauer des Krankheitsprozesses. Eine Proliferation fixer Zellen sah sie schon am sechsten Tag, andere Autoren sogar am vierten, ein Maximum zwischen neuntem und dreizehntem Tag. Die Elemente leucocytärer Art fanden sich spärlich zwischen viertem und sechstem, stärker zwischen siebentem und dreizehntem Tag, gefolgt von Lymphocyteninfiltration ab sechstem, vor allem jedoch zwischen achtem und dreizehntem Krankheitstag. Eosinophile Leukocyten stellte Wulffius (491) nicht vor dem siebenten Tag fest. Donnerstag (98) einmal am zehnten, sonst erst nach dem zwölften Tag, wie auch Tanaka (441), der die Erscheinung als unspezifisches Syndrom der subakut ablaufenden Infektion vermerkt. Mohr (286) fand diese Zellart in 13%, Fischer (115) in 33%, Wulffius sogar in 50%. Perivaskuläre Infiltrate treten bevorzugt um den neunten, zehnten Tag in Erscheinung,

wenngleich ein Beginn mit 4 Tagen berichtet wird (Romberg -359, 360, Fahr -112, Hübschmann -206). Im diphtherischen Entzündungsbild überwiegen Fibroblasten, Histiocyten, Lymphocyten. Vielfach scheint der Reiz nicht primär an der Gefäßwand, sondern im Bindegewebe anzusetzen und eine Proliferation vorwiegend endothelialer, perithelialer wie histiocytärer Art auszulösen. Gegen die "Theorie der toxischen Myocarditis", welche die Infiltration als reine Folge der Myolyse postuliert, spricht das zeitliche Intervall zwischen Auftreten der Zelldeformation, meist nach fünf Tagen und den entzündlichen Erscheinungen, im allgemeinen nach neun Tagen ausgeprägt. (Hinsbergh -189). Gegen eine "parenchymatöse Entzündung" wird außerdem eingewandt, daß Degeneration und Entzündung nur teilweise örtlich korreliert in Erscheinung treten.

Jenseits der ersten Woche werden allergisch-hyperergische Prozesse auch für die diphtherische Myocarditis als von Bedeutung diskutiert (Beer -29, Niggemeyer, Dubrauszký -306). Bei einer sich im gesamten Organismus abspielenden Antigen-Antikörper-Reaktion wirkt möglicherweise der Komplex Toxin-Zelleiweiß als Antigen. Die Autoaggression gegen das alterierte Protein wird mit dem zeitlichen Einsetzen der Infiltration sowie der eigenwilligen Progredienz der Myolyse in Zusammenhang gebracht. "Allen Empfindlichkeitsreaktionen ist eine gewisse Abhängigkeit von der Schwere des gesetzten Reizes und der individuellen Reaktionslage des betreffenden Kranken eigentümlich. Diese allgemein-ültige Besonderheit läßt die verschiedene Länge der Latenzzeit der Giftwirkung verstehen. Im Rahmen allergischer, gegen den Komplex Eiweiß und Toxin gerichtete Vorgänge ist ferner zwanglos das Auftreten von Schüben im myocarditischen Ablauf unterzubringen." (Beer -29).

Die ersten Andeutungen eines Reparationsprozesses mit Bildung feinsten Bindegewebsfasern, "sekundäre Folge des

Faserschwundes "(Hollwachs -199), beobachtete Oheim (314) am zehnten Tag, wesentlich verstärkt um den 14., ebenso andere Autoren. Hollwachs (199), Romberg (359) geben den Beginn für die dritte Woche, volle Entwicklung in der vierten bis siebenten Woche an. Schließlich fand Hibbert Sklerosierung ab 16. Tag, mit 9. Woche höchstes Ausmaß erreichend. Die fortschreitende Differenzierung von Kollagenfasern führt zu kernarmen, circumskripten "Schwielen" (Aschoff) an Stelle untergegangener Parenchym- wie Mesenchymzellen. Es resultiert die "Fibrosis cordis", die Herzcirrhose, die "Myofibrosis" (Rössle -354, 355). Die Narbenbildung war bei Gore (150) und Donnerstag (98) im allgemeinen nach drei Wochen abgeschlossen, während Romberg (359) in der vierten, Hollwachs (199) in der siebenten Woche fortgeschrittenere Stadien vorfanden.

Neben dieser RepARATION wird eine Regeneration der Muskelfasern diskutiert. Heller (184) beschreibt 1914 derartige "regeneratorische Vorgänge", die "durch ihre bunte Mannigfaltigkeit" eine Beurteilung erschweren. In Narbenfeldern schildert Chiari (74) "gelegentlich ganz große vielkernige Riesenzellen, zweifellos myogene, offenkundig Regenerationsversuche der Muskelzelle darstellend, kennzeichnen sich somit als echte Hyperplasie, da sie durch Auf- und Abspaltung zum Auftreten neuer Muskelfasern führen können." Mehrfache Kernteilungen gibt Oheim (314) nach viertägiger Krankheit an. Staemmler (422) legt indes auf Mitosen keinen entscheidenden Wert, da im Herzmuskel offenbar amitotische Kernteilungen der Struktur gemäß eine Rolle spielen könnten. Ein funktionell vollwertiger Ersatz wird im allgemeinen nicht bestätigt. Eine Vermehrung der Muskelmasse wird bis zu einem "kritischen" Herzgewicht durch Faserverdickung, nicht Neubildung erreicht, so Linzbach (263).

4) Funktionswandel

a) Stoffwechsel und Energetik

Das Herz verfügt über die Fähigkeit Kohlenhydrate und vor allem Nicht-Kohlenhydrate zu verbrauchen. unter letzteren bevorzugt die Fraktion der nicht veresterten, sog. freien Fettsäuren, relativ mit 67% am Gesamtsauerstoffverbrauch des Myocards beteiligt (Bing -43). Während Fette zuerst mobilisiert und in der Leber verarbeitet werden müssen, steht Glykogen durch Speicherung als taktische Reserve immer zur Hand, doch in wesentlich geringerem Umfang als im Skelettmuskel, etwa im Verhältnis 1:20 vorliegend. Im Gegensatz zum Skelettmuskel gibt das Herz keine Milchsäure an das Blut ab, sondern nimmt diese sogar als Nährstoff auf. Der große Gehalt an Milchsäuredehydrogenasen mit besonders hoher Umsatzzahl ermöglicht die rasche Oxydation zu Brenztraubensäure, in den Citratcyclus mündend.

Nach Mishukova, Lebedeva (285) wurden diphtherietoxinvergifteten Herzhomogenaten 82% der beigelegten Brenztraubensäure kombiniert mit ATP, nur oxydativ decarboxyliert, der Rest zur Gänze oxydiert. Ein anaerober Abbau wurde vermisst. Das Kaninchenherz zeigte nach Intoxikation -histologisch bot sich das Bild einer mäßigen Verfettung einzelner Fasern -intensivere Atmung als Kontrollen. Annähernd 50% der Brenztraubensäure wurden im Homogenat oxydativ verwertet. Die durchschnittliche Milchsäurekonzentration belief sich im gesunden Kaninchenherzen auf 53 mg%, im diphtherischen auf 37 mg%. Letzteres wird mit verminderter Herzarbeit wie präterminal vorherrschender anoerober Prozesse erklärt. Fizel (120) gibt nach Diphtherievergiftung des Kaninchens einen beträchtlichen Glykogenanstieg im Myocard an, bei nahezu völligem Schwund in der Leber, unverändertem Verhältnis im Skelettmuskel. Histologisch lag eine fettige Degeneration mit schwindender Querstreifung des Myocards vor.

Die Vermehrung der Triglyceride, biochemisches Äquivalent der Verfettung ist mit einer signifikanten Herabsetzung der Oxydation der langkettigen Fettsäuren gekoppelt. Wittels und Bressler (489) vermuten die Ursache in einer Interferenz des Diphtherietoxins mit dem Karnitinstoffwechsel, nachdem dieses, exogen zugeführt, einen restaurativen Effekt auf die verminderte Palmitinsäureoxydation in vitro zeigte. Ein Eingriff in die Beta-Oxydation, desgleichen in die Bildung des Coenzym A wie des ATP, ursprünglich von Kato und Pappenheimer (224) vermutet, konnte nicht aufgezeigt werden. Durch Demonstration eines ungehinderten Abbaus von Succinat und Glucose wurde die Hypothese einer Interferenz mit der Synthese des Cytochrom b, von Pappenheimer und Hendee (326) vorgebracht, ausgeschlossen. Auch Zischka (97) lehnt einen Zusammenhang der herabgesetzten Atmung mit einer direkten Toxinwirkung auf die Cyclophorasen ab.

Er beobachtete sechs Stunden nach subcutaner Injektion von Diphtherietoxin einen Anstieg der Milchsäure im Meer-schweinchenherzen um 40%, des Fettgehaltes um 12% bei gleichzeitig einsetzenden histologischen Veränderungen, doch normaler Atmung. Nach acht Stunden erreichte der Fettanteil bei gleichbleibendem Laktatgehalt eine Zunahme von 33%. Die Atmung zeigt nun aber im Gegensatz zu allen anderen Organen eine Herabsetzung um 21,23% bzw. 40%, gefolgt im weiteren Verlauf von Gehirn und Niere, während die Leber geringgradigere Schäden erleidet. Um diese Zeit der nachweisbaren Cyclophorasenstörung steigt der Fettgehalt besonders stark, bleibt weiterhin, mit dem Atmungsniveau zeitlich korreliert, auf gleichem Stand. Nach zehn Stunden ist die Milchsäurekonzentration um 86%, nach zwölf Stunden um 97% erhöht.

Der Skelettmuskel verhält sich ähnlich dem Myocard. Nach raschem Anstieg bleibt der Laktatbetrag zwischen sechster und zehnter Stunde unverändert, um danach weiter zuzu-

nehmen. Während die Abweichung in Leber und Niere bereits in der ersten Stunde einsetzt, manifestiert sich der Milchsäureanstieg in Herz und Gehirn erst nach der vierten Stunde, um binnen kürzester Zeit im Gehirn, nach zwei Stunden im Herzen, nach vier Stunden erst in Niere und Leber extreme Werte zu erreichen. Eine graphische Darstellung im Koordinatensystem bezeugt, daß die Kurven von Leber, Niere und Gehirn sich zum gleichen Zeitpunkt, nämlich vier- bis viereinhalb Stunden nach Injektion bei einem um 30-40 %ig angehobenen Milchsäurewert schneiden, während die Herzkurve um zwei Stunden nachhinkt. Bemerkenswerterweise fällt der Auftrittstermin einer trüben Schwellung der parenchymatösen Organe bzw. der akuten Schwellung der Purkinje-Zellen in diesen Schnittpunkt der Milchsäurekurven, ebenso verschoben beim Herzmuskel. Doch erscheint diese Korrelation weniger gesetzmäßig hinsichtlich der Konzentrationswerte, die bei manifester trüber Schwellung im Gehirn um 131%, in der Niere um 148%, im Herzen aber bereits bei Erhöhung um 40% zu verifizieren ist. Allerdings kommen sich die Angaben bei Berücksichtigung des doppelten Grundumsatzes im Myocard in den Größenrelationen doch sehr nahe. Der Stoffwechselschaden, der sich von einem gewissen Zeitpunkt an in einer Cytoplasmatrübung indiziert, leitet zu einer Energieverarmung der Zelle über, die in einer Abnahme der Atmung, so von Zischka in der Cyclophorasepräparation in Herz, Niere, Gehirn dargestellt, Ausdruck finden kann, somit nicht als unmittelbarer toxischer Effekt gilt.

Die biologische Oxydation verläuft im Myocard in gleicher Weise wie in anderen Organen. Zwar wird im Gegensatz zum Skelettmuskel der Energiebedarf während der Kontraktion durch aerobe Prozesse gedeckt, da die kontinuierliche Rhythmizität keine große "Sauerstoffschuld" in diesem Sinn erlaubt. Der Reiz bringt das gesamte für eine Systole verfügbare Energiequantum zur Entfaltung. Entsprechend ist

der Gehalt an Glykogen geringer, die Mitochondrien als Träger der Atmungskette zahlreicher und größer. Die oxydative Energieproduktion in Gestalt der ATP-Synthese ist Hauptfunktion. Die stationären Konzentrationen im Fließgleichgewicht des ATP-Systems determinieren das energetische Niveau. Mitochondrien aus insuffizienten Herzen setzen mehr Sauerstoff um (Lamprecht, Hockerts -250). Bei vermindertem Phosphatverbrauch hält die Synthese energiereicher Verbindungen nicht Schritt mit deren Spaltung. Der stationäre ATP-Spiegel sinkt um ca. 45% ab (250). Nach Diphtherieintoxikation des Kaninchens beobachtete Fízel (118) eine Verminderung von ATP und ADP in beiden Kammern des versagenden Herzens; er vermutet eine Steigerung der ATPase-Aktivität auf Grund der Toxinwirkung mit Acetylcholinansammlung zustandekommend. Nach Raskova (344) ist eine Wirkung bakterieller Toxine im Sinne dieser ATP-Abweichung sehr häufig.

Die energetische Insuffizienz hängt eng mit intramitochondrialen Coenzymen, vor allem NAD zusammen, die beim Schwellungsvorgang aus den Cristae treten. Das Diphtherietoxin hemmt nur in Anwesenheit von NAD die Proteinsynthese in vitro (Collier, Pappenheimer -81), wobei ATP und andere phosphorylierte Zwischenprodukte allerdings nicht signifikant vermindert waren (Collier, Pappenheimer -80). Die Schwellung der Mitochondrien wird auch als überstürzte Mobilisierung der energetischen Enzymreserven gedeutet. Die durch ATP induzierten Kontraktionsmechanismen mit meßbarem Wasseraustritt, besonders in gepuffertem KCl-Milieu, sind weitgehend energiereich. Dafür wird zudem ein kontraktiles Protein in der Außenmembran der Mitochondrien, vielleicht Phosphoproteinkomponenten, die auch beim Schwellungsvorgang beteiligt sind, angenommen (Grundmann -157). Phosphoprotein-Turnover und Mitochondrienschwellung laufen quantitativ parallel (Judah -216). Die Phosphoproteine entnehmen ihren Phosphor unmittelbar dem System der oxydativen Phosphorylierung (Ahmed u. Mitarb. -5) (1961),

das sich stets als Voraussetzung der normalen Struktur erweist. Die Integration im Stoffwechsel und Energetik ist auf der Grundlage submikroskopischer Strukturen eine ausgesprochene und unerläßliche.

b) Kontraktilität

Die Pathologie der Motilität teilt sich in zwei Kategorien, die Störungen der Kontraktilität, auf Mängel der Energetik oder Beeinträchtigung des eigentlichen Kontraktionsvorgangs oder Störungen an höheren Einheiten, den Funktionen der Reizübermittlung beruhend. Der eigentliche Vorgang der Kontraktion ist nicht an die Lebenserscheinungen der Zelle gebunden, allein die durch eine Erregungswelle ausgelöste Umlagerung der globulären in die fibrillären Proteine sowie der Umsatz des ATP, das nicht nur als Energiedonator, sondern als Auslöser von Kontraktion wie Relaxation die eigentliche "Aktionssubstanz" des Muskels darstellt.

Nach Szent-Györgyi (439-440) ist die Muskelkontraktion eine Reaktion des Actomyosins mit ATP und Ionen. Die geleistete Spannung ist in einem auffallend großen Konzentrationsbereich an ATP (10^{-2} - 10^{-4} -molar) bei konstanter Ionenstärke, neutralem PH und Magnesiumgehalt maximal (Hasselbach -175). Die ATP'ase bestimmt ebenso unter anaeroben Bedingungen gefördert durch Calcium, gehemmt durch Magnesium, die Freisetzung der potentiellen Energie. Sokolova (417) fand nach diphtherischer Intoxikation des Meerschweinchens deren Aktivität im Myocard, nicht im Skelettmuskel, vermindert, was auch Fizel (118) der beobachteten ATP- und ADP-Erniedrigung zugrunde legt.

Schmid (391) wies am Meerschweinchen nach, daß das Diphtherietoxin nicht unmittelbar zu einer Auflösung der chemischen Struktur des Muskelglobulins führt. "Aus dem Erhalten-sein der Doppelbrechung von Myosinfäden diphtherischer

Muskulatur und der Möglichkeit, diese Fäden fast um das Doppelte zu dehnen, bevor sie reißen, kann aber das Erhaltensein der Kontraktilität zweifelsfrei angenommen werden." Dieser Befund scheint vor allem mit dem Bild der Auswirkungen einer toxischen Myolyse schlecht in Einklang zu bringen sein. Ein Eingriff in die kontraktilen Proteine wird angenommen (Bing -43, Schwiegk, Riecker -401), wenngleich die Natur der Einbeziehung unbekannt ist.

Gemäß Lenzi und Caniggia (256) findet die Kontraktilität des Herzmuskels in einem ungestörten Ionenaustausch zwischen intra- und extracellulärer Konzentration, dem sog. Kationengradienten, seine letzte Begründung. Die Anziehungskräfte zwischen Actin und Myosin, somit die Actomyosinadaptabilität, unterliegen dem Einfluß der Elektrolytbilanz. Sie werden vermindert durch Erhöhung von Kalium und Natrium, deren Absinken dementsprechend die Muskelerschaffung unterbindet. Natrium und Kalium sind eng mit Kohlenhydrat- und Phosphorstoffwechsel, dem Kontraktionsvorgang sowie der Aufrechterhaltung der Membranpotentiale verknüpft. Kalium wird für alle anabolen Umsetzungen, so für Protein- und Glykogenaufbau benötigt (Heinen-Steingass -181). Vor allem ist Kalium auch maßgeblich am Kreatininphosphataufbau, der ATP-ase-Wirkung sowie der Repolarisation der Zellmembran beteiligt, überhaupt für den Tonus des parasympathischen Systems von Bedeutung. Kaliumverlust, etwa bei energetischer Insuffizienz der Zelle, kann eingreifende funktionelle Herzstörungen (Hegglin -178), durch Verschiebung des Ionengleichgewichtes und des Wasserhaushaltes das morphische Bild der trüben Schwellung hervorrufen. Die Myofilamente zeigen sich besonders empfindlich. Der beeinträchtigte Stoffwechsel führt zu Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums sowie gesteigerter Fettinfiltration. Die Desintegration der Zelle mündet schließlich neben Faser- und interstitiellem Ödem in eine Zellnekrose (Meessen -279).

c) Erregbarkeit

Im Herzen werden Erregungsbildung und Koordination von demselben System bewerkstelligt. Die Erregbarkeit als Voraussetzung rhythmischer Kontraktion stellt den labilsten Punkt des gesamten Organsystems dar.

Alle elektrischen Phänomene finden nur an Membranen statt, deren Energiespannungen eine unerläßliche Voraussetzung der Irritabilität darstellen. Das Wesen der Erregung dürfte in einer durch entsprechende Reize ausgelösten Depolarisierung mit Freisetzen von Energie bestehen. Ein Fließen der Elektrizität, sowohl eine Eigenschaft der Materie wie eine Substanz, setzt eine Bewegung der Ionen, die als Ladungsträger fungieren, voraus. Als Wirkungsweise des Diphtherietoxins wird immer wieder eine Änderung der Permeabilität der Zellmembranen in Betracht gezogen. Nach dem Schrifttum weisen fast alle für das Myocard bedeutenden Elektrolyten, insbesondere Kalium, Natrium, Chlor, ausdrucksvolle, jedoch im einzelnen konträre Werte auf. Fizel (119) gibt nach Intoxikation des Kaninchens als wichtigstes Moment eine Erhöhung der Kaliummenge in Herzmuskel wie Serum parallel mit einer Magnesiumanhebung an. Der Gehalt an Chlorionen und Calcium war beiderorts vermindert, die Verhältnisse der Natriumionen denen das Kalium entgegengesetzt, anscheinend das Bestreben des Organismus nach Aufrechterhaltung der Isoionie widerspiegeln. Im Serum ergab sich derselbe Status, jedoch später, in der Leber lediglich Kaliumminderung, im Skelettmuskel keinerlei pathologische Verschiebungen.

Demgegenüber berichten Förster und Frank (122): "als charakteristische Wirkung des Diphtherietoxins kann -im Gegensatz zur Chininwirkung- der Abfall des Kaliumgehaltes, speziell im Vorhof und im linken Ventrikel und Aurikel angesehen werden, während die Natriumveränderungen von der Dosis und der Dauer der Vorbehandlung abhängig sind; je nach der Art der Toxingabe kann es in den

einzelnen Herzabschnitten zu einem Anstieg oder Abfall an Natrium kommen", Anstieg vor allem im linken Herzen, Absinken -nach fünftägiger Toxingabe- im linken Vorhof und Ventrikeln. Das Verhältnis der Ionenkonzentration in den einzelnen Herzabschnitten blieb unter der Diphtherietoxinbehandlung weitgehend erhalten. Die Autoren vermuten insbesondere die Kaliumminderung allein durch die sich entwickelnde Herzinsuffizienz entstanden, in Anlehnung an Hegglin's (118) "energetisch-dynamischer Herzinsuffizienz", typischerweise mit Kaliumdefizit.

Diese von Fizel abweichenden Ergebnisse können eventuell mit dessen geringerer Dosierung in Zusammenhang gebracht werden. Indes berichten Agarwal und Nasmyth (2b) eine Anhäufung von Kalium im Kaninchenuterus sowie in der glatten Muskulatur der Nickhaut bei der Katze nach lokaler Diphtherietoxinverabreichung. Eine subcutane Injektion führte beim Meerschweinchen zu Kaliumanreicherung in der Wand der abdominellen und thorakalen Aorta, die bei Applikation einer Toxin-Antitoxin-Mischung ausblieb. Die Autoren halten diese Akkumulation, auf einer Permeabilitätserhöhung beruhend, für eine spezifische Wirkung des Diphtherietoxins, welche allein die Kreislaufinsuffizienz verursache.

Für die Auslösung der Permeabilitätsänderung rückt Fizel (118) die durch Diphtherietoxin bewirkten Störungen des Acetylcholin-Cholinesterase-Systems in den Vordergrund. Anhand der Literaturangaben kann jedoch nicht entschieden werden, ob die Abweichungen des Elektrolytstoffwechsels einem direkten Eingriff des Toxins oder einem zwischengeschalteten Mechanismus zur Last zu legen sind, da an der Regulation der Elektrolytbilanz neurohormonale Wege beteiligt sind. Im Hinblick auf eine adrenale Insuffizienz, die sich im klinischen Geschehen anbietet (s.o.), sind jedoch die Befunde in Myocard und Skelettmuskel -wenigstens nach Fizel- zu widersprüchlich.

In der neurotrophischen Regulation, vor allem für die Auf-

rechternhaltung der Gebilde, die zu autonomer Rhythmicität befähigt sind, unerlässlich, spielt das Acetylcholin eine besondere Rolle. Die chemischen Reaktionsabläufe und metabolischen Verknüpfungen sind noch weitgehend unbekannt. Der "Vagusstoff" Loewis scheint in Myocard und glatter Muskulatur eine selektive Erhöhung der Kaliumpermeabilität zu bewirken. Im Spezialfall der Vagusreizung wird jedoch die Erregungsübertragung gehemmt. Zudem scheint eine elementare Beziehung des Acetylcholins zum Kontraktionsvorgang zu bestehen. Bei Zugabe zu Perfusionslösungen werden erschöpfte, sich nicht kontrahierende Vorhöfe von neuem aktiviert. Laut Burn (69) existiert ein direkter Zusammenhang zwischen mechanischer Herzarbeit, speziell der Vorhöfe und der Synthese des Acetylcholins.

Nach Gorizontov (151) kann der Myocardstoffwechsel auch infolge einer primären neurotrophischen Störung entgleisen, eine Behauptung, die Fizel (117) am Kaninchenherzen in situ bei erhaltenen Nerven- und Humoralregulationen vornahm. Nach Verabreichung von Diphtherietoxin kam es zu einem signifikanten Anstieg des Acetylcholingehaltes des linken Ventrikels, einer Verminderung der Cholinesteraseaktivität, speziell der unspezifischen in beiden Kammern, doch überwiegend der linken sowie zu deutlichem Rückgang der Cholinacetylasewirkstärke. Die histologische Untersuchung verifizizierte eine nur mäßige fettige Degeneration. Bei toxisch erkrankten Kindern konnte Dieckhoff (94), so nach Diphtherie, Scharlach, Dysenterie, kein freies Acetylcholin im Serum, dagegen im Liquor einige Male erhöht finden.

Für lokalisierte Diphtherien geben Ströder und Stütgen (430) eine Steigerung der Cholinesteraseaktivität im Blut an, für Diphtherien zweiten und dritten Grades im akuten Stadium sowohl Steigerung wie Minderung. Die Intensität des Enzyms wechselte im weiteren Krankheitsverlauf. Die Inhibition der Cholinesteraseaktivität legt Fizel (117) der

Acetylcholinansammlung zugrunde, da beide koinzident im Myocard, in Blut und Leber in Erscheinung treten. Da das Diphtherietoxin dieses Enzym in vitro nicht direkt beeinflusst, vermutet Fizel einen indirekten Mechanismus, vor allem eine toxische Schädigung der Leber die als primäres Depot der unspezifischen Cholinesterase von Bedeutung ist,

Weitere Folge der Acetylcholinansammlung ist Herabsetzung der Synthese aufgrund proportionaler Rückkoppelung. Aus der Tatsache, daß weitere Komponenten, so der Gehalt der SH-Stoffe, des Coenzym A nicht auffällig affiziert waren, folgert Fizel (118), daß die Inhibierung der Cholinacetylase für die Störung der Synthese verantwortlich sei. Unter sämtlichen nach Diphtherieintoxikation festgestellten Stoffwechselanomalien räumt Fizel den Veränderungen im Acetylcholinhaushalt aufgrund dessen breiter biologischer Bedeutung eine zentrale Stellung ein, setzt die Zunahme der Kaliumionen, des Herzglykogens, der Minderung von ATP und ADP damit in Bezug.

5) Gestalt

a) Topik

Das biologisch scheinbar so rätselhafte Phänomen der Organwahl, die das eigentlich Reizspezifische darstellt, scheint weitgehend auf biochemischen Affinitäten zu beruhen, dabei jedoch vielfachen Einflüssen der Gewöhnung, Adaptation wie Mutation unterworfen, somit auch ein genetisches Problem. Experimentell lassen sich sowohl von seiten des Wirts wie des Erregers oder Toxins die organotropen Eigenschaften abwandeln.

An toten Organen stellten Schmidt und Stockhusen (392) eine Affinität des Diphtherietoxins im Grad abnehmend zu Gehirn, Leber, Nebennieren, Niere, Lunge, Herzmuskel, Skelettmuskel fest. Die Vorgänge an den Systemen vor dem

Herzen stehen diesem an allgemeiner Bedeutung und lokaler Intensität fraglos nach. Im lebenden Organismus würde die Durchblutungsintensität und der Stoffwechsel eine Korrektur dieser Aviditätsskala ergeben.

So hat Tonutti (448,450) aufgezeigt, daß die Wirkung des Diphtherietoxins bei hormonal stimulierten Geweben an die endokrine Konstellation gebunden ist. Die Studien lehren, daß die Lokalisation von der relativen Durchblutungsgröße der Organe während der Infektion abhängt, wobei diese neural reguliert, hormonal konditioniert sein dürfte. Rein statische Momente treten hinzu. So fixieren örtliche Bedingungen einen Schaden, der den Organismus betrifft. Für diese nun lokalen Stoffwechselstörungen sind funktionelle wie strukturelle Besonderheiten ausschlaggebend. Als Gestaltungsfaktoren des aktuellen Milieus gelten funktionelle Belastung, Stoffwechselgröße, Sauerstoffversorgung, Mineralbestand, Blutdruck, Temperatur. Die nicht restlos determinierbaren Eigentümlichkeiten des Herzens bestimmen nicht nur dessen Anteilnahme an einem Krankheitsprozeß, sondern weiterhin Verlauf und formale Erscheinung.

Das Verteilungsmuster der diphtherischen Myocarditis zeigt sich deutlich an die Gewebsgliederung gebunden. Die Organ disposition scheint über einen Tropismus des Toxins zu dominieren. Als Prädispositionsstellen werden übereinstimmend die subendocardialen Schichten überwiegend des linken Ventrikels (Scagliosi -368, Hollwachs -199, Aschoff und Tawara -16, Amenomiya -6, Tanaka -441), die einzelnen Wandabschnitte jedoch wechselnd angegeben: vorherrschend Papillarmuskulatur und angrenzende Bezirke (Aschoff und Tawara -16, Tanaka -441, Scagliosi -368, Hübschmann -206, Oheim -314, Mohr -286, Hinsbergh -189), daneben auch subepicardiale Bezirke (Rosenbach -362, Anitschkow -10, Oheim -314, Maßhoff -276). Ausnahmsweise führt Oheim (314) ein häufigeres Betroffensein der rechten Kammer an und zieht

in Anbetracht der endocardialen Bevorzugung der Schädigung "eine Imbibierung des Toxins aus dem Kammerlumen" durch das Endocard in die inneren Muskelschichten in Betracht. Die Bevorzugung der rechten Kammer beruhe darauf, daß das Gift aus dem Kachengebiet zuerst in "höherer Konzentration" mit dem venösen Blutstrom angeschwemmt werde. Eine überwiegende Rechtsbeteiligung, vor allem zwischen fünftem und zehntem Tag (Oheim -314, Kratzeisen -240, Chiari -77, Hinsberg -189) ist als im Sinne der Stromrichtung, nicht des stärkeren Ausfalls entstanden zu denken. Es zeigt sich bevorzugt die Einflußbahn erweitert. Fast regelmäßig folgt eine durchweg proportionierte Strombahnverlängerung des linken Ventrikels. Hinsberg (189) konstatiert besonders im Gebiet der Papillarmuskulatur links und im obersten Teil des Septum eine Verfettung, während er für die Myolyse keine genauere Lokalisation angeben kann. Die örtlichen Differenzen schwanden in dem Maße, wie sich die Parenchymveränderungen intensivierten. Mäßige bis starke Verfettung und Myolyse beschränkten sich größtenteils auf die subendocardial gelegenen Muskelstrata der Ventrikel. Zellige Infiltration herrscht nach Hübschmann (206), Oheim (314), Mohr (286) in Vorhöfen, rechter Kammer, Septum, linkem Papillarmuskel und linker Kammerwand vor.

Gukelberger (162, 163, 164, 165) fand im Experiment als Prädilektionsgebiete vornehmlich Herzspitze und Ringmuskulatur bei subakuter Intoxikation, bei akuter eine diffuse Verteilung über den linken Ventrikel. Im zeitlichen Ablauf waren arterielle Hyperämie und trübe Schwellung des kapillarnahen Parenchyms das Einleitende. Nach Übergreifen der trüben Schwellung auf entferntere Muskelfasern erschienen die perikapillär gelegenen deutlich verfettet. Diese Degeneration betrifft in diffuser Form zuerst die normalerweise geringer versorgten Bezirke der Mittelschicht wie sie Gukelberger an der Herzspitze beschreibt. Verfettungsareale wie Myolyseherd sind auffallend anämisch. Perikapilläre

Zellinfiltration setzt in Randzonen ein, die reich kapillarisiert und durchblutet sind, mit Abnahme der Verfettungserscheinungen einhergehend. Der Ablauf der diphtherischen Myocarditis stehe in einem "gewissen Abhängigkeitsverhältnis" zum Blutgefäßsystem, da der Unterschied in Intensität, Ausdehnung und zeitlicher Progression auf das unmittelbare oder erst hämatogen mittelbare Einwirken des Diphtherietoxins zurückzuführen sei.

Dieselbe Prädisposition für subendocardiale Regionen und die Papillarmuskulatur, die gleicherweise bei Myocarditis nach Diphtherie, Scharlach, Typhus, der sog. Endomyocardfibrose zutage tritt, charakterisiert auch experimentell durch chemische Stoffe hervorgerufene Nekrosenbilder, so die von Selye (40) erzeugte Elektrolytsteroidkardiopathie.

Meessen (277) beschreibt nach orthostatischem Kollaps am Kaninchenherzen vor allem im linken Ventrikel und der Papillarmuskulatur Nekrosen, ebenso Grundmann (157) für experimentellen Sauerstoffmangel regressive Vorgänge in den subendocardialen Muskelstrata, linker Kammer, Herzspitze. Diese typische Akzentuierung erklärt Büchner (64) mit dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren: "durch die Tatsache, daß der linke Ventrikel eine weit größere Druckarbeit zu leisten hat als der rechte Ventrikel, daß im linken Ventrikel die Wandspannung in der Innenschicht am größten ist, und daß die Coronararterien vom Epicard her, also von außen, nach dem Endocard hin, also nach innen, das Myocard durchsetzen. Sie haben also in der inneren Schale des linken Ventrikels ihr Terminalgebiet: besteht ein erhöhter Bluthunger des linken Ventrikels, so kommt dieser an erster Stelle zu kurz."

Für die Autoregulation der Organdurchströmung spielt neben der durch parasympathische Afferenzen auch die selbständig im Gewebsstoffwechsel, vor allem der Vorhofmuskulatur ausgelöste Acetylcholinbildung eine tragende Rolle. Doppel-

seitige Vagustrennung beim Tier bewirkt fettige Degeneration.

Nähere Definition der kapillären Versorgung der Zelle findet sich in den Werten der Grenzsichtdicke (für Sauerstoff) und der Schwellenschichtdicke (für die übrigen Nährsubstrate), deren Variationsbreite der Größe des Energiestoffwechsels unterliegt. An erster Stelle hinsichtlich Organempfindlichkeit stehen Leber und Herz, gefolgt vom Gehirn mit etwas günstigeren Strukturverhältnissen (Letterer -259).

Gukelberger (162-165) betont die Korrelation der Gewebsdisposition mit der Intensität der Vascularisation und Gehalt an Oxydasen, so Cytochromoxydase, elektronenübertragende Enzyme der Atmungskette. Er fand deren Gehalt sehr hoch in subepicardialer und subendocardialer Längsmuskelschicht, Papillarmuskulatur, Leitungsgewebe, niedriger in der mittleren Wandpartie, am geringsten in der Ringmuskelschicht der Herzspitze. Seitendifferenzen liegen auch hinsichtlich Ionengehaltes, Acetylcholin-, Cholinesterase-, Glykogenkonzentration vor. Im rechten Herzen ist mehr Natrium, Chlorid, Calcium, im linken höhere Kalium- und Magnesiumkonzentration (Fizel -121). Die Kammern besitzen, ihrer größeren Leistung gemäß, eine größere intrazelluläre Kalium- und geringere Natriumkonzentration, somit auch ein höheres Membranpotential. Das Leitungssystem weist nach Holland (198) mehr Natrium und weniger Kalium als die kontraktile Fasern auf.

Während Fizel (119) Kaliumanstieg, im linken Ventrikel signifikante Acetylcholinvermehrung, Minderung der Cholinesterase-Aktivität nach Diphtherieintoxikation verifizierte, geben Förster und Frank (122) Kaliumabfall, insbesondere in Vorhof und linkem Ventrikel als charakteristische Wirkung des Toxins an (s.o.). Auch diese Befunde lassen eine Teilinterpretation mit funktioneller neben organspezifischer Disposition zu.

Die Herzmuskelzelle ist ebenso wie das Neuron eine trophische Einheit. Die Glanzstreifen erweisen sich bei elektronenmikroskopischer Analyse als Zellgrenzen, in deren Bereich die Myofibrillen endigen. Diesen Elementarbereichen ist meist ein Zellkern zugeordnet. Der netzförmige Verband der Fasern bildet also kein Syncytium, wie lange Zeit angenommen wurde (Meessen- 279). In diesen Abschnitten wird eine variable Disposition zur Metamorphose offenkundig.

Bei Diphtherieveränderungen ist die Querstreifung oft nur in einzelnen Faserbezirken aufgehoben. Verfettung, scholliger Zerfall, Glykogengehalt, sowie Kontraktionszustand zeigen sich häufig segmentär begrenzt. Nieuwenhuijse (303), einer der wenigen Autoren, der dieser Erscheinung Aufmerksamkeit schenkte, betont diese Parzellierung für wachstartige Degeneration nach Diphtherie, für Verfettung wie abnorme Glykogenspeicherung bei Diabetes in Sektionsherzen; postmortal wie bei Durchschneidung von Tierherzen fiel die Faserkontraktion innerhalb der Kittlinien unterschiedlich aus. Die chemisch bedingten Nekrosen bei der Elektrolysteroidkardiopathie Selyes (407) treten zuerst in Einzelsegmenten der Faser, nicht gefäßterritorial orientiert auf. Eine in Grenzen abstufbare Regulierung der Herzkraft erfordert dementsprechend eine gewisse Autonomie der Fasersegmente, einen Spielraum zu funktioneller Anpassung bietend. Zellnetz wie Versorgungsraster imponieren als inhomogenes System, letzteres eindeutig in Stoffwechselparzellen unterteilt. Dies führt zum Geheimnis des herdförmigen Charakters, der nicht nur toxisch-degenerativen wie entzündlichen Erscheinungen, sondern auch Vorgängen bei allgemeiner Versorgungsinsuffizienz, die eher eine diffuse und gleichmäßige Schädigung erwarten ließen, eigen ist.

b) Dynamik

Die Herzkomplication bei Diphtherie verläuft wie der Primärprozeß im Rachen offensichtlich ohne strenge innere Gesetzmäßigkeit. Die Einzelstörung erlaubt zudem keine quantitative Festlegung, wie etwa die Polyneuritis, daher auch keine exakte Verfolgung der Art und Weise des Krankheitsverlaufes.

Die Zeitgrößen: Dauer, Geschwindigkeit und Beschleunigung des Prozesses erscheinen als primär von der Krankheitsschwere abhängige Variable. Ebenso wenig ergeben sich strenge Verlaufsgesetze. Die Myocarditis verläuft deutlich schubweise mit fast rhythmischen Intervallen ohne fixierte Stadien, offenbar im Wesen unterschiedliche Vorgänge, so vasomotorisch-reflektorisch wie allgemein-physiologische Zwischenprozesse widerspiegelnd. Der eigentlich syndromgenetische Prozeß ist dunkel. Ein elementares Gesetz scheint allein für die Remission zuständig zu sein. So scheint der Gesamtverlauf weniger zeitgebundenen Eigentümlichkeiten der Ausgangsstrukturen und der eigentlichen Funktionsstörung verbunden, als vielmehr unspezifischeren zwischengeschalteten Abläufen, deren morphologisch faßbare Stadien eher individuellen Zeitfaktoren unterliegen. Die ätiologische Polyvalenz dieser interferierenden Reaktionsabläufe erschweren eine pathogenetische Definierung.

Experimentelle Studien unterstreichen die unmittelbare Relation des Diphtherietoxins zur Herzaliteration. Die Nachwirkung des Toxins auf das Herz nimmt nicht linear zu, sondern wächst mit fallweise verschiedener Geschwindigkeit. Klinischen wie histologischen Beobachtungen gemäß ist ein Teil des Intervalls vom Moment der letzten Giftzufuhr bis zu den ersten Zeichen der Herzschiidigung als echte Inkubation zu werten. Für Autoren wie Beer (29) ist demnach kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer direkten Toxinwirkung

auf das Myocard gegeben. Doch legen Klinik wie Experiment eine eindeutige und allgemein bestätigte Abhängigkeit der Latenz vom Intoxikationsausmaß dar, obwohl das Gift vor oder während des Primärprozesses anhaftet. Bei Infektionskrankheiten wie Intoxikationen hat dieses zeitliche Intervall zwischen Ablauf der Grundkrankheit und nachfolgender Komplikation seitens des Herzens wie auch des Nervensystems noch keine Aufklärung gefunden. Speransky betonte die Abhängigkeit von neurogener Regulation. Dem Stadienablauf der zyklischen Infektionskrankheiten wie insbesondere neurologischen Spätfolgen scheint die funktionelle Verbindung mit dem ZNS gemeinsam (Höring -192).

"Reizverzug" wie indulierender Charakter verweisen auch auf die Allergielehre. Erscheint die Frühmyocarditis noch als toxisch bedingt, wird jenseits der ersten Woche eine hyperergische Form diskutiert, die sich klinisch nicht abtrennen läßt (Behr -32, Spang, 418, Beer -29, Arnold -13). Dabei wird möglicherweise der Komplex toxinkörpereigenes Protein zum Antigen. Mittels Ekg sind hier Phasen der diphtherischen Herzaffektion verifizierbar (Kienle -230). Eine initiale, klinisch noch stumme Periode zwischen erstem und fünftem Krankheitstag entbehrt des morphologischen Äquivalentes. Im Experiment kam es im Ekg, wie klinischem Befund zum Anstieg des Kalium- und Magnesiumgehaltes, Absinken der Natrium-, Calcium- sowie Chloridkonzentration im Myocard mit Verkleinerung des Herzschattens (Fizel -117). Zweiter und dritter Schub zwischen sechstem und achtem bzw. 16. und 20. Tag sind wohl der Myolyse koinzident, deren eigenwillige Progression wie Exacerbation nicht nur dem phasischen Verlauf sondern auch die weite Zeitamplitude bis zum 60. Tag mit bedingen dürfte. Die Gipfelspanne verschiebt sich als Ausdruck der Pathomorphose mit wechselnder Epidemie- und Erregernatur. Schließlich registrierte Kienle einen letztmaligen Formwechsel in der Rekonvaleszenz,

der etwa nach 3 Monaten mit körperlicher Belastung aufzudecken war.

Der klinische Begriff der Myocarditis läßt sich jedoch nicht aus einzelnen Herzsymptomen, Reflexausfällen, Ekg-Zacken erschließen. Mit dem syndromgenetischen Prozeß, den heterogenen Zwischenprozessen interferieren nervöse Einflüsse in zeitlich weitreichendster Amplitude. Diese reizbare Schwäche des neuromuskulären Herzapparates, im Sinne eines "diphtherischen Reizherzens" (Seckel -402) relevant, ist weniger der Myocarditis sondern vielmehr als vegetatives Analogon den polyneuritischen Reizerscheinungen zuzuordnen. Damit ließe sich auch die experimentell belegte Acetylcholinansammlung bei herabgesetzter Synthese (Fizel -117) in Zusammenhang bringen. Die Affizierbarkeit des Regulationsapparates, namentlich des parasympathischen Systems, tritt immer wieder als integrierender Gestaltungsfaktor der diphtherischen Symptomatologie hervor.

IV. Das Ekg bei Diphtherie

1) Reizbildung

a) Abnorme nomotope Automatie

Die Organe der Reizbildung und Erregungsleitung im Herzen sind über zentral-nervöse, vegetativ lenkende und humorale Einwirkung mit der Regulation des Gesamtorganismus verbunden. Die Befähigung zur autonomen Rhythmik kommt im Prinzip allen Herzabschnitten zu, dem Sinusknoten effektiv, übrigen Teilen subsidiär.

Eine Sinustachycardie kann durch zentrale Steigerung des Sympathicustonus, Minderung des Vagustonus oder direkte toxische Beeinflussung des Schrittmachers verursacht sein. Sowohl eine lokal bedingte, als auch eine reflektorisch gesteuerte Veränderung des Zellstoffwechsels im primären Reizbildungszentrum führen zu einer rascheren Bildung von Reizmaterial oder Herabsetzung der Reizschwelle für das Manifestwerden der Erregung (Holzmann -200). Besonders

komplex ist der Mechanismus der toxischen Sinustachycardie, die über das vegetative Nervensystem oder direkt am Sinusknoten ausgelöst werden kann.

Bei Diphtheriefällen beobachteten Hartl und Richter (174) in 77% eine Frequenzsteigerung, Kauffmann (226) in 73%, Spechter (419) in 37%, Schlaudt (389) in ca. 19%. Ein initiales Auftreten mit der diphtherischen Membran berichtet Smith (416), ein Schwinden 48 Stunden nach Antitoxingabe. Kiss (232) bemerkte dieses Symptom 24 bis 48 Stunden auf das Fieber folgend. Die Werte übertrafen in 63% bei Weitem eine entsprechende Temperatursteigerung. Gelegentlich klingt die Tachycardie nicht mit dem Fieber synchron ab, sondern bleibt wochenlang bestehen. Laut Hartl und Richter (174) bedeutet die Frequenzsteigerung neben einem negativen T in mindestens 2 Ableitungen, bei 39% ihres Patientengutes zutreffend, sicherstes Zeichen einer Myocarditis, in diesem Stadium, so Smith (416), sogar als wahrscheinlicher Vorläufer des Herzblocks in Rechnung zu ziehen. Späteres isoliertes Auftreten während der Rekonvaleszenz läßt sich ebenso wie das initiale auf extracardiale Einflüsse, insbesondere Vagusausfall, zurückführen. Behr (32) beobachtete gelegentlich um den 30. Tag eigenartige tachycarde Zustände, häufig mit polyneuritischen Erscheinungen gekoppelt, jedoch nicht mit Temperaturanstieg, Arrhythmien, Extrasystolen vergesellschaftet. Meist kam es bei eher neurolabilen Kindern zu erheblicher, in der Regel inkonstanter Steigerung der Schlagfolge mit beträchtlichen Tagesschwankungen. Diese Zustände können wochenlang, sogar bis über den 52. Tag hinaus andauern.

Eine initiale Sinusbradycardie ist bei Diphtherie sehr selten, häufiger zur Zeit der akuten Myocarditis als bedrohliches Zeichen einer Kollapsneigung, des weiteren Begleiterscheinung der Genesung. Schlaudt (389) fand eine relative Rhythmusverlangsamung in 18% der Fälle, vornehmlich bei schwereren Verlaufsformen, Kiss (232) in den

ersten Tagen bei 7%, Otto (323) etwa in 4% Bradycardie als Kollapserscheinung in der zweiten und dritten Woche. Eine hochgradige Automatielähmung weist weniger auf dominierenden Vagustonus infolge Reizung als vielmehr auf eine toxische Schädigung des Sinusknotens und damit die Gefahr der Herzinsuffizienz. Parallel zur spontanen postfebrilen und atropinempfindlichen Bradycardie beobachtete Seckel (402) bei 60 Diphtheriekindern, die nie das typische Bild der klinischen Myocarditis boten, eine entsprechende Blutdrucksenkung von durchschnittlich 15 mmHg. Der Tiefpunkt war frühestens am fünften Krankheitstag, durchschnittlich am achten erreicht, die Norm meist um den 17. Tag wieder eingependelt. Zur Deutung des Befundes denkt der Autor an eine toxische Hypertonisierung oder voneinander unabhängige Tonuseinstellungen in Herzvagus und Vasomotoren.

Bei Sinusarrhythmien unterliegt die Herzfrequenz einem raschen Wechsel zwischen Tachycardie und Bradycardie. Das Schwinden der physiologischen, atmungsabhängigen Arrhythmieform gilt als eines der ersten Symptome einer mangelnden Herzleistungsbreite. Die selten erscheinende regellose Sinustätigkeit hat wahrscheinlich Bezug auf eine organische Schädigung des Sinusknotens. Nach Heinecker (179) folgen schwerwiegende Arrhythmien bisweilen einer Schädigung des Zentralnervensystems als Teilsymptom einer weitgreifenden vegetativen Betriebsstörung, einer vegetativen Ataxie.

Zu Beginn der Diphtherie fand Spang (418) bei ca. 13% seiner Patienten respiratorische oder regellose Arrhythmien; bei 40 leichter-krankten Kindern Shookhoff und Taran (409) in 65% Sinusarrhythmie. Schlaudt (389) gibt 8,8% an, Otto (323) für die zweite und dritte Woche etwa 4%. Zwischen sechstem und achtem Krankheitstag vermerkte Smith (416) bei 28% seiner Kranken Frequenzirregularitäten, darunter 65% Sinusarrhythmien. Nach Seckel (402) ist die respiratorische Rhythmusabweichung in den ersten beiden Wochen der Diphtherie meist normal oder abgeschwächt, späterhin -mit dem Höhepunkt in der dritten bis vierten Woche -gewöhnlich gesteigert. In

40% der Fälle fiel bereits bei oberflächlicher Atmung ein respiratorisches Wogen des Pulses auf. Brüsken Schwankungen liegen offenbar besonders starke Vagusimpulse zugrunde.

b) Heterotope Reizbildung

Gegenüber nomotopen sind fehlortige Reizbildungen weitaus bedeutungsreicher, zudem minder hypothetisch. Diese manifestieren sich bei Schwächung der Sinusreize als physiologische Sicherung einer rhythmischen Herzaktion, aber auch als eigenmächtiges pathologisches Hervortreten. Bei Ausbleiben oder Blockierung der Sinusreize liegt zweifellos häufig eine schwere Myocardschädigung vor, jedoch kann ein Atrioventrikulär-Rhythmus auch über das Nervensystem bewirkt werden, etwa bei zentralnervöser Reizung, über den Karotissinusreflex, auch Arterenoleffekt (Heinecker -179). Ein annähernd konstanter und deutlich verlangsamter Rhythmus der Kammererregungen spricht für das Manifestwerden der Atrioventrikulär-Automatie infolge schädigender oder vagaler Wirkung auf die rechtortige Reizbildung, eine phasische Rhythmusbeschleunigung eher für eine vagale sinu-kraniale Leitungsstörung, allerdings auch eine aktive Heterotopie bei lokalem Erkrankungsprozeß.

Ersatzsystolen und echter Knotenrhythmus sind auch bei Diphtherie selten. Marvin (275) sah unter 90 Kranken zweimal Atrioventrikulär-Rhythmus gleichzeitig mit schweren intra-ventrikulären Leitungsbeeinträchtigungen; beide starben. Hecht und Zederbauer (177) unter 118 Patienten fünfmal, -3 starben-, Böhme (49) bei 110 toxischen Fällen siebenmal, einer starb. Grunke (159) registrierte bei zwei von 24 Schwerkranken am fünften und siebenten Tag eine nodale Automatie, Hubensack (205) bei drei von 156 Patienten zwischen fünftem und fünfzehntem Tag.

Spang (418), der diesen Befund nur dreimal sicher erheben konnte, schreibt ihm keine selbständige prognostische Bedeutung zu. Ersatzsystolen, am zweiten oder dritten Krank-

heitstag in Erscheinung tretend, haben -so Kienle (230)- eine außerordentlich schlechte Prognose. Sie werden bei fortschreitender Lähmung des Schrittmachers meist von supraventrikulären Tachycardien oder gehäuften Extrasystolen abgelöst. Bei Auftreten in der zweiten und dritten Woche ist die Prognose günstig.

Extrasystolen sind die häufigsten heterotopen Reizbildungen. Ihre Vielgestaltigkeit weist sowohl auf organische, als auch extracardiale Entstehungsfaktoren, besonders über vegetativ- und zentralnervöse Einrichtungen zustandekommend. Im Gegensatz zu nomotopen sind fehlortige, so polytope und gehäufte Extrareize als Ausdruck einer Myocardschädigung zu werten (Klepszig und Reindell -234).

Die Häufigkeit wird bei Diphtherie unterschiedlich angegeben: Hubensack (205) 2-3%, Böhme (49) 4%, Spang (418) um 10%. Das Auftreten zeigt sich von der Verlaufsschwere abhängig und ist meist mit Leitungsstörungen verbunden, vor allem ventrikuläre Extrasystolen mit Schenkelblock. Als Ursprung wird oft der Vorhof angegeben (Marvin (275), Otto (323), Spang (418). Zwischen 6. und 8. Krankheitstag beobachtete Smith (416) bei 5,6% seiner Patienten vorzeitige Herzaktionen, meist ohne weitere Anzeichen schwerer Myocardbeeinträchtigung und bewertete diese Irregularität gering. Grunke (159) fand bei schweren Verlaufsformen sechsmal Polytopie der Kammer zwischen 6. und 9. Tag, einmal am 11. In der zweiten und dritten Woche wiesen 5% der Patienten von Otto (323) eine Extrasystolie auf. Seckel (402) sah diese von der zweiten bis dritten Krankheitswoche an bei 34 von 75 Fällen, also ca. 45%. Ausnahmsweise fiel ein rein spontaner Charakter (viermal) auf, zum größten Teil eine reflektorische Übererregbarkeit und Auslösbarkeit (dreißigmal), überwiegend auf oculocardialem, gelegentlich auf respiratorischem Wege. In 2/3 dieser Fälle stellten sie Vorboten oder Nachzügler der spontanen Extrasystolen dar. Allein 10 Fälle gingen einer Myocarditis parallel, die gleichzeitig einsetzte, jedoch wochenlang von Extrareizen überdauert wurde. Bei 20 Patienten

mit Extrasystolie, also ca. 6% kam es zu Lähmungen. Unter insgesamt 24 Polyneuritisbefunden bestanden somit in 83% Extrasystolen. Bemerkenswert sind die parallel verlaufenden Entwicklungskurven der Extrareize und des Facialisphänomens. Bei Spang (418) lag der Zeitpunkt des Auftretens, abgesehen von zwei Fällen, im Mittel um den 35. Tag. Hier sind Beziehungen zur Genese der Rekonvaleszentenarrhythmie offensichtlich.

Die Prognose vereinzelter supraventrikulärer oder ventrikulärer Extrasystolen ist nach Kienle (230) günstig, bei gehäuft oder salvenartig in den ersten Tagen auftretenden supraventrikulären Extrareizen ungünstig. Die Erfahrung lehrt, daß Vorhofsextrasystolen eher auf Durchblutungsstörungen oder entzündlichen Veränderungen beruhen, zudem bei Häufung zu paroxysmaler Tachycardie oder Vorhofflimmern überleiten können.

Die paroxysmale Tachycardie, der Extrasystolie nahe verwandt, wird auf einen Reizherd mit entsprechend hoher Frequenz zurückgeführt. Bei der Frage nach der Ursache stehen wir "wieder vor einem Musterbeispiel dafür, daß die Ursache der Herzstörung nicht im Sinne der lokalisierenden Organpathologie, sondern nur im Sinne einer ganzheitsbezogenen Betrachtung der vegetativen Wechselwirkungen beantwortet werden kann." (Heinecker -180). Die Anfallsbereitschaft ist wohl auf eine organische Störung zu beziehen, die plötzlich manifeste Auslösung jedoch auf nichts Statisch-Anatomisches, sondern etwas Dynamisch-Funktionelles. Der Störungsablauf steht mit Sympathicusreizung in Bezug.

Hinsichtlich der Häufigkeit supraventrikulärer Extrasystolen bei Diphtherie überrascht die Seltenheit dieser Tachycardien. Natin und Da Rin (300) beobachteten bei einem Kind mit maligner Diphtherie am 17. Tag eine aurikuläre paroxysmale Tachycardie mit vorausgegangenen und nachfolgenden Vorhofextrasystolen. Das Kind starb. Von 100 Patienten Beggs (31) wiesen acht eine paroxysmale Tachycardie auf, die alle letal ver-

liefen. (418) Spang fand zweimal eine Knotentachycardie. Zwei Kinder mit maligner Diphtherie starben um den 10. Tag, nachdem sich eine Kammertachycardie eingestellt hatte. Supraventrikuläre Tachycardien sind, so Kienle (230), prognostisch desto ungünstiger, je früher sie auftreten. Bei Kammertachycardien steigt die Gefahr des Kammerflimmerns, das in der Regel zum Tod führt.

Einem Vorhofflattern oder -flimmern liegt häufig eine schwere Myocarderkrankung zugrunde, auf entzündliche, toxische, vasculäre Faktoren und überwiegend Dilatation des linken Ventrikels beruhend. Die Flüchtigkeit einer totalen Irregularität weist auf ein funktionelles und auch extracardiales Moment in der Genese. Zudem zeigt sich der bisweilen nachweisbare Anfallscharakter der paroxysmalen Tachycardie verwandt. Nach der "Theorie der hochfrequenten Reizbildung" (Engelmann, Hering, Winderberg, Rothberger, Scherf, Prinzmetal) würden sich Extrareize dermaßen häufen, daß die normale Reizbildung im Sinusknoten fortlaufend ausgelöscht wird. Die Theorie der "kreisenden Erregung" (Mayer, Mines, Garrey, Cabrera, Lewis) setzt Hemmungen in der Erregungsausbreitung voraus. Die Frequenz ist umso höher, je rascher die Erregung die Vorhöfe aufgrund besonderer Gewebsverhältnisse umkreist und je kürzer die Refraktärphase anhält (200).

Vorhofflimmern ist bei Diphtherie außerordentlich selten. Die erste elektrokardiographische Beobachtung eines Vorhofflatterns machte O'Donovan 1929 (311), dem sich bei einem 5-jährigen andauernden Herzvergrößerungsprozeß drei Tage das Bild eines 2:1-Flatterns bot. Gleichzeitig bestand Gaumensegellähmung und weitere Polyneuritisssymptome. Frank (124) berichtet von zwei Kranken mit toxischer Diphtherie, bei denen am 11. bzw. 17. Tag Vorhofflattern mit Abweichungen des ST-T-Abschnittes aufgetreten waren, einige Tage später gefolgt von Paresen. Zwei Befunde mit Schenkelblock, am 14. und 19. Tag erhoben, auch hier mit Lähmungen gekoppelt, stammen von Bolt (52). Bei einem fand der Verfasser autoptisch

ausgedehnte Myocarditis des rechten Vorhofs. Schließlich wird noch ein Fall mit Flattern und konform gehender Polyneuritis in der 6. Woche von Peer (28) mitgeteilt. Bedeutungsvoll erscheint die Parallelität neuritischer Erscheinungen. Spang (418), Beer (28) u.a. vermuten eine ursächliche Beteiligung der langen Herznerven. Einem in der ersten Krankheitswoche relevanten Vorhofflattern oder -flimmern kommt quod vitam eine ernste Prognose zu, im Zeitraum der Lähmungen eine bessere (Kienle -230, Bolt -52). Bei sonst leistungsfähigem Herzmuskel kann eine absolute Arrhythmie jahrelang ohne wesentliche Beschwerden bestehen.

c) Pararrhythmien

Die einfache atrioventrikuläre Frequenz-Dissoziation wird dadurch ausgelöst, daß die Sinusfrequenz unter die des Av-Kotens sinkt, oder daß letztere dominiert (200). Jedemfalls liegt keine Blockierung des Überleitungssystems vor. Eine mäßig starke Reizung des Accelerans, besonders des linken, kommt diesen Vorbedingungen am nächsten. So ergeben sich entsprechende Befunde nicht nur bei lokalen Prozessen im Gebiet der Reizbildungszentren, sondern auch bei Tonuschwankungen und abnormer Tonuslage des vegetativen Nervensystems, nach Adrenalin- und Atropinverabreichung, als Effekt eines erhöhten intrakranialen Druckes.

Die Angaben bei Diphtherie beinhalten kaum eine Differenzierung zwischen den Formen der Av-Dissoziation. Insbesondere dürfte wohl in einem Teil der angeführten Befunde von "vorübergehendem Herzblock" eine Dissoziation vorgelegen haben. Spang (418) betont in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Rissotto, Natin und Da Rin (351) eine "isorhythmische Dissoziation", bei der die Frequenzen beider Zentren nur geringfügig differieren, als typisch für Diphtherie. Bei schneller Kammerautomatie erweist eine gelegentlich vorkommende Interferenz der beiden dissoziierten Rhythmen die Funktionsfähigkeit des Überleitungsgewebes.

Die Interferenzdissoziation (Mobitz) stellt einen Spezialtyp der Av-Dissoziation dar, bei welchem eine retrograde Av-Blockierung vorliegt. Diese flüchtige Erscheinung läßt eine starke Abhängigkeit von neurovegetativen Einflüssen erkennen, tritt häufig auch bei entzündlich-toxischen, wie vor allem Gelenkrheumatismus und Diphtherie, auch ischämischen Störungen auf (179). Spang (418) erhob 8 Befunde, die stets normale Überleitung zeigten. Er wendet diesen Begriff auf unregelmäßige Interferenzen, ohne das heute geforderte Kriterium der retrograden Blockierung zu beachten, an. Die abgebildeten und erläuterten Ekg entsprechen einer isorhythmischen Dissoziation. Die Kammerfrequenz lag nur in zwei Fällen unter 70/min. Risotto, Natin und Da Rin (351) beobachteten unter 1050 Diphtheriefällen 26mal Interferenzdissoziation, meist gleichzeitig schwere intraventrikuläre Leitungsstörungen. Konstituierende Momente waren: Erlahmen der Sinustätigkeit, Aktivierung des Av-Knotens und Blockierung. Elf dieser Kranken starben. Hubensack (205) sah einmal diese Erscheinung unter 156 zumeist Schwerkranken, Keppel (228) zweimal ohne wesentliche Beteiligung der Av-Überleitung bei 38 toxischen Diphtherien. Bei den vier Fällen, die Nadrai (299) angibt, lag gleichzeitig ein Schenkelblock vor.

2) Erregungsleitung

a) Intraatrial

Neben uncharakteristischen P-Veränderungen wie Aufsplittungen, Doppelgipfligkeit und wechselsinnige Ausschläge, indifferent als intraatriale Erregungsausbreitungsstörungen bezeichnet, lassen sich Befunde einer mechanischen Vorhofbelastung abgrenzen (179).

So sind auch in den ersten Tagen der Diphtherie höhere Amplituden, einem P-dextrocardiale (pulmonale) entsprechend, zu beobachten (Spang-418) und auf die infektbedingte Umstellung der Kreislaufregulierung zu beziehen.

Erhöhte und verbreiterte P-Wellen, kombiniert mit Formschwankungen, fand Spang (418) nicht selten bei Fällen mit

Veränderungen des ST-T-Abschnittes. Die Obduktion konnte eine beidseitige Überlastung durch den Befund einer besonders hochgradigen Dilatation der Vorhöfe verifizieren. Ansonsten werden abnorm weite, reich geknotete und insbesondere eine starke Spaltung der Anfangsschwankung angeführt, wohl als Ausdruck intraatrialer Leitungshemmung (Kienle -230, Behr -32) oder eines fehlortigen Reizursprungs (Hecht und Zederbauer -177), doch gerade bei isoliertem Auftreten für Diagnose und Prognose übergangen (Spechter -419, Kauffmann -226, Marvin -275). Insbesondere bei hohem Vagustonus werden abnorme Anfangsschwankungen angetroffen. Dieselbe Störung kann sich je nach Intensität auf die Konfiguration der P-Zacken, auf den gesamten Herzrhythmus oder die Vorhof-Kammerfolge auswirken (200). Als Signum ausgedehnter Myocardschädigung treten negative P-Wellen in mindestens zwei Ableitungen bei totalem Av-Block zutage, nach Kienle (230) charakteristisch für Diphtherie und prognostisch ungünstig.

Beim sinuatrialen Block, -die P-Zacke fehlt-, kommt es zu intermittierendem Ausfall von Herzaktionen, meist Resultat einer Intoxikation, Vagusstimulierung, auch beim Karotissinusreflex.

Bei 38 toxischen Diphtheriefällen beobachtete Keppel (228) viermal Sinusblock, bei 90 Leichterkranken Marvin (275) nur einmal diesen Blocktypus. Schwarz (399) berichtet einen 2:1-Sa-Block, zwei Monate anhaltend. Gleichzeitig bestand Polyneuritis.

Dieser bei Diphtherie seltenen Erscheinung kommt im Gegensatz zu atrioventrikulären Leitungsstörungen keine selbständige Bedeutung zu. Die Möglichkeit eines totalen Sa-Blocks kann bei vorliegendem Av-Rhythmus erwogen, jedoch nie bewiesen werden.

b) Atrioventrikulär

Eine Verzögerung der Überleitungszeit, auch als partieller Av-Block ersten Grades bezeichnet, ist organischer Effekt

bei entzündlich-toxischer und degenerativer Myocardalteration, funktioneller bei starker Vagusirritation.

Bei Diphtherie finden sich diese Leitungsverschleppungen im Gegensatz zum Rheumatismus selten und nur mäßig, etwa Spang (418) bei fünf von 200 Kranken, Schlaudt (389) bei sieben von 80 Patienten, Kauffmann (226) bei einem unter 45 Kranken, Spechter (419) bei zwei von 54 Fällen. Das Auftreten ist nach den Angaben Spangs schubweise, der drei Befunde zwischen 6. und 8. Tag, fünf um den 12., einen um den 30., einen weiteren um den 38. Tag erhob. Rostoski (363) beobachtete gegen Ende der dritten Woche bei sechs unter 275 Patienten verzögerte Überleitung. Die PQ-Verlängerung trat meist vorübergehend auf, falls nicht gleichzeitig intra-ventrikuläre Leitungsstörungen vorlagen.

Die Diphtherie ist nach Gelenkrheumatismus die wichtigste Infektionskrankheit im Kindesalter, die zu einem Av-Block führen kann. Ohne vorherige zunehmende PQ-Verlängerung setzt ein Kammereigenrhythmus ein, der charakteristisch für Diphtherie (Kienle -230), (Spang -418), (Holzmann -200), meist hochfrequent ist. Das längere Bestehen eines totalen Blocks beweist nicht sicher eine organische Genese. Vagusreizungen, zentralnervöse Erkrankungen und Hypokaliämie können eine Blockierung auslösen (Heinecker -180). Der Av-Block hängt von der Schwere der Diphtherie ab. Spang (418) errechnete einen etwa 20%igen Anteil für maligne Diphtherie. Die Leitungsunterbrechung setzt frühestens am 5., spätestens am 20. Tag ein. Grunke (159) fand bei 23 schweren Verlaufsformen 17 komplette Vorhofkammerdissoziationen zwischen 6. und 10. Tag, Kienle (230) zeigten sich 10% zwischen 1. und 3. Tag, die alle starben, das Maximum mit 55% zwischen 5. und 8. Tag. Davon kamen 50% ad exitum. Die Letalität betrug bei Kienle 75%, bei Hubensack (205) 85%, bei Keppel (228) sogar 87%. Mit zunehmender Anlaufdauer bessert sich die Prognose der Leitungsunterbrechung. Eine seltene Kammerbradycardie ist in der Regel aussichtslos (Hubensack -205, Böhme -49). Spang (418) konnte im Schrifttum drei Fälle finden, die diesen

Befund überlebten. Häufig liegt neben Av-Unterbrechung ein Schenkelblock vor. Vorgängig wie nachfolgend kommt es auch zu Anfällen von Kammertachycardie. Autopsien fördern entzündliche Veränderungen in Av-Knoten und His-Bündel zutage. wird diese Blockierung überstanden, immer nur bei kurzer Dauer, so bleibt nach allgemeiner Erfahrung im Gegensatz zum Rheumatismus keine Kardiopathie erhalten.

c) Intraventrikulär

Schenkelblockbildern liegen dieselben ätiologischen Momente wie Av-Blockierungen zugrunde, ausgenommen oder geringfügig der leitungshemmende Einfluß des Vagustonus. Die Befunde sind daher im allgemeinen seltener als Überleitungsstörungen, die toxischen und vagotonen Wirkungen mehr unterliegen. Knotungen und Aufsplitterungen der Kammeranfangsschwankung ohne Verbreiterung werden als intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen klassifiziert. Bei Diphtherie gibt Specht (419) diesen Befund sogar für 60%, der bei QRS-Verbreiterung, hier in 15% der Fall, als pathologisch anzusehen ist. Je schwerer der Krankheitsablauf desto häufiger kommen verbreiteter Kammerkomplex und typische Schenkelblockbilder zur Beobachtung (Begg -31, Böhme -49, Hecht und Zederbauer -177), (Keppel-228, Parade und Peterson -327, Stecher -425). Spang (418) bemerkte bei leichten Diphtherien nur flüchtige R-Deformierungen, erst bei mittelschweren eine QRS-Dauer über 0,09 sec., vereinzelt auch ein Blockbild. Bei 44 toxischen Fällen betrug QRS zwölfmal über 0,12 sec. bei gleichzeitig groben Aufsplitterungen. Kienle (230) beobachtete 15% der Verbreiterungen zwischen 3. und 5. Tag, die alle starben. Das Maximum lag mit 69% zwischen 5. und 8. Tag, also im gleichen Zeitraum wie das der Av-Blockierung. Davon starben 50%, nur 7-8% lagen zwischen 8. und 10. Tag, die in 3,8% letal verliefen. Die Gesamtletalität betrug ca. 72%. Ausgesprochene Schenkelblockbilder sind am häufigsten zwischen 6. und 10. Tag (Frank -124, Keppel -228, Grunke -159), nach Keppel (228) nie mehr nach der 3. Woche zu diagnostizieren. Spang (418) stellte intraventrikuläre Leitungsstörungen

frühestens am 3. Tag, überwiegend bis zum 8., spätestens am 33. Tag fest. Ein erstaunlich hoher Anteil machte sich (7 Fälle) nach dem 16., darunter drei erst nach dem 30. Tag bemerkbar mit gelegentlich merkwürdigen Intensitätsschwankungen. Zwei Kranke zeigten deutlich schubweise Ausprägung der Veränderungen. Spang (418) betont nach Durchsicht des Schrifttums ein Überwiegen des Linksblockes, erklärbar mit der bevorzugten Schädigung des linken Ventrikels aufgrund disponierender vasculärer und nervöser Versorgung. Rascher Wandel von Rechts- und Linksblock sowie alternierende Bilder, nach Frey (128) mit Beziehungen zu Extrasystolen, werden berichtet. Die Letalität schätzt Spang auf 80%. Die Prognose eines Rechtsblockes ist quoad vitam nach Kienle (230) günstiger als die eines linksseitigen, dessen Genese meist eine ausgedehntere und fortgeschrittenere Schädigung voraussetzt. Erfahrungsgemäß sind Schenkelblockbilder absolut reversibel. Vereinzelt wird ein persistierender Linksblock berichtet. Markant und relativ häufig treten Bilder eines Verzweigungsblocks auf, an schwerwiegende und ausgedehnte Myocardalteration gebunden. Trotzdem ist auch hier eine Reversibilität über den voraufgehenden Blocktyp möglich.

Die QRS-Verbreiterung kann rasch zur Norm zurückkehren, so innerhalb drei bis neun Tage, meist jedoch erst mit Besserung der T-Welle in Ableitung II (Spechter -419). Als Residuen schwerer Deformierungen werden mitunter geringfügige Knotungen und Splitterungen vermerkt (Parade und Peterson -327).

Amplitudenkleinheit kommt vorübergehend und aufgrund verschiedener Mechanismen vor. Grunke (159) sah niedrige Potentiale zwischen sechstem und elftem Tag. Spang (418) bemerkte diese bei ausgesprochen toxischen Fällen vor allem im späteren Verlauf, größten Potentialverlust um den 30. Tag, nur einmal am 14. Immer lag im Ekg neben weiteren Anomalien Senkung und Umformung der ST-Strecke vor. Kiss (232) bestätigt die parallel laufende Ausprägung neuritischer Symptome und abnormer QRS-Amplitude. Ebenso stellt sich diese Potentialminderung als Terminalstadium eines Verzweigungsblockes (Hecht und

Zederbauer -177)-von fünf derartigen Kranken starben drei und als Vorläufer eines Galopprhythmus ein (Keppel -228). Einfache Achsenverschiebung ohne QRS-Verbreiterung beobachtete Spang (418) bei leichten und mittelschweren Diphtherien, nie bei toxischen. Typenwechsel trat bei letzteren nur über ein Stadium mehr oder minder hochgradiger intraventrikulärer Leitungshemmung auf. Bei experimenteller Diphtherieintoxikation stellen analog Änderungen des Lagetyps Vorläufer des Schenkelblocks dar (Ma, Lieu und Tung -270, Niehus -302), Spang (418), Frank (124) u.a. unterscheiden demzufolge einfache Achsenverschiebungen, Typenwechsel und Schenkelblock nur in gradueller Hinsicht. Überwiegend ergibt sich ein pathologischer Linkstyp (Hartl und Richter- 174, Spechter -419, Frank -124, Spang -418), vorherrschend sogar das erste, mitunter auch das letzterhaltene Ekg-Symptom überhaupt.

d) Repolarisation

Die Erregungsrückbildung prägt die T-Welle, indes die ST-Strecke streng genommen noch Ausdruck der Gesamterregung des Herzens ist. Sekundäre Veränderungen des St-T-Abschnittes sind mit QRS-Verbreiterungen assoziiert, primäre stehen in relativer Monotonie der Bilder einer Vielfalt von Ursachen gegenüber. Das rätselhafte T gestattet, wenn überhaupt, nur sehr unsichere Aussagen über die mechanische Kontraktionskraft des Myocards. Da die T-Abflachung immer ein konkordantes T betrifft, läßt sich nicht entscheiden, ob eine Diskordanz zugrunde liegt, insofern als die Inhomogenitäten des Erregungsrückganges sich vermindern, der Ventrikelgradient sinkt. Infolge der engen Kuppelung zwischen der Größe der QRS-Fläche und der des Ventrikelgradienten ist nur bei normalem Kammerkomplex ein Urteil über Sollwert von T und Ventrikelgradient möglich. (Schaefer -370).

Die häufigste Form der infektiös-toxischen wie diphtherischen Einwirkung entspricht einem Kammerwandschaden vom Innenschichttypus mit Abflachung bis präterminaler Negativität

der T-Wellen und ST-Senkungen. Ersteres bei Schlaudt (389) in 35% der Diphtherien, Shookhoff und Taran (409) in 36%, Spechter (419) 34%; ST-Senkungen betrafen nach Schlaudt (389) 64%, Shookhoff und Taran (409) 60%, Spechter (419) 54%. Die Erregungsrückbildung entspricht dem Funktionszustand der Arbeitsmuskulatur, gibt vor allem ein Bild der besonderen Disposition der Innenschichten gegenüber hypoxämischen und anderen mehr diffusen, weniger intensiven Schädigungen. In beschränktem Maße spielen neurovegetative Einflüsse eine Rolle. Bei vorwiegender Erregungsabschwächung herrscht die ST-Senkung, bei Erregungsverkürzung die T-Negativität vor. Diese ist präterminal, da die basalen nach rechts oben gerichteten Kammerteile unverändert zuletzt erregt werden (Holzmann -200).

Im akuten Stadium ergibt sich als seltenes Vorkommnis mit toxischer Myocardnekrose eine monophasische Deformierung des Evg mit ST-Hebung, ein bedenkliches, für Herzinfarkte im frischen Alterationsstadium typisches Bild. Ausgesprochen spitze terminale T-Negativitäten (coronares T) kommen ebenso selten und erst im späteren Erkrankungsablauf zur Beobachtung. Dem entspricht die Deutung als Ausdruck mehr umschriebener, reaktiver Prozesse.

Wie oben angeführt, gelten die Repolarisationsstörungen vom Innenschichttypus als vorherrschendes Diphtheriesymptom. Bei weitesten Zeitgrenzen bieten sich diverse Interpretationsmöglichkeiten. Als frühe Begleiterscheinung ist mit Sicherheit eine myocardiale Funktionsstörung zu erschließen, beweist jedoch nie pathologische Strukturverhältnisse. Frühester Termin einer St-T-Abweichung ist dritter (Spang -418, Behr -32, Kienle -230), im allgemeinen vierter Tag. Anfangs in Ableitung III registriert, erstreckt sich der Befund mit zunehmender Komplizierung auf V_F und II, seltener auf Abl. V_L , I, $-V_R$ und II oder alle Extremitätenableitungen.

Frank (124) gibt einen Zeitraum von 4. und 23. Tag an, bei letalem Ausgang von 4. und 8., Burckhardt, Eggleston und Shmith (66) zwischen 5. und 39. Tag, gelegentlich Andauern

bis zum 72., Shookhoff und Taran (409) zwischen 4. und 57. Tag. Bei Hubensack (205) erschien diese Formgebung meist zwischen 10. und 15. Tag, etliche Male bei vorher normalem Ekg zwischen 30. und 40. Negatives T und ST-Senkung in allen Extremitätenableitungen beobachtete Spechter (419) deutlich ausgeprägt in der zweiten Woche, in der dritten bis über 50% der Fälle. Spang (418) betont bei 113 Leichtkranken aufgetretene negative T-Wellen, besonders in Abl. III 21mal, fünfmal ST-Senkung, gleich häufig vor wie nach dem 10. Tag auftretend und durchschnittlich um den 35., mitunter erst um den 60. Tag schwindend. Bei vier Kranken entwickelten sich polyneuritische Zeichen. Unter dreiundvierzig mittelschweren Diphtherien zeigte sich bei 18 im Mittel um den 10. Tag eine ST-Senkung und abgeflachtes T. Der Formwechsel war am offenkundigsten zwischen 14. und 52. Tag, im allgemeinen bis zum 55. Tag normalisiert, verschiedentlich bis nach 100 Tagen nachweisbar. Ein Lähmungssyndrom bildete sich bei 10 Patienten aus.

Bei 44 Schwerkranken schließlich kam es 23mal bis zu hochgradigen ST-T-Anomalien, in 16 Fällen gekoppelt mit weiteren Leitungs- und Rhythmusstörungen. 15 Kranke boten einen ausgedehnten Paresenbefall im Gebiet der Hirn- und peripheren Nerven. Somit ergeben Häufigkeit und Extensität, nicht genügend spezielle Konfiguration des Repolarisationsabschnittes eine dem Grad der Krankheit entsprechende Konformität; Eine weitere Relation besteht zwischen Zeitpunkt des Auftretens, zusätzlichen Ekg-Wandlungen und Lähmungserscheinungen.

Frühe Repolarisationsstörungen, vor allem in Abl. II und I und mit QRS-Abweichung, sind erst zu bewerten, weniger isolierte in der 2. oder 3. Woche (Hubensack -205; Kienle -230, Keppel -228, Kiss -232).

Die Rückbildung zwischen 2. Woche und 12 Monaten (Spechter -419) beginnt in Abl. I. ST kann vor T in Abl. II oder III wieder normale Konfiguration zeigen (Spechter -419). Bei Kienle (230) schwanden 74% der T-Änderungen, die in der akuten Krankheitsphase aufgetreten waren; 24% konnten mit

Nachuntersuchung nachgewiesen werden. Nur 3% der Kranken mit alleiniger T-Wandlung, Kinder bis 3 Jahre betreffend. Wesentlich reservierter stellt Kienle die Prognose der ST-Senkungen. Nur 21% heilten aus, 67% ließen sich bei Nachuntersuchungen noch bestätigen, während 12% dieser Patienten ad exitum kamen.

e) Remission:

Die Anomalien verloren sich bei Kienle (230) zwischen 20. und 40. Tag, bei Spechter (419) langsam von 5. Woche ab. Nach der 8. Woche bestanden noch 25% der T-Deformierungen in Abl. III. Tjetelbaum (446) verzeichnet in Korrelation zur Polyneuritis nochmalige oder erstmalig auftretende Niederspannung, leichte ST-Verschiebung, sowie T-Anomalien. Extrasystolen, Arrhythmien, reflektorische Unerregbarkeit des cardiovasculären Systems -so Seckel (402)-den Symptomenkomplex eines "diphtherischen Reizherzens" dar, der als vegetatives Analogon den polyneuritischen Reizerscheinungen parallel geht. Die Reizbildungsstörungen, die in weiterer Zeitamplitude auftreten als die zeitlich mehr fixierten Leitungsanomalien, scheinen eher ein Bild der vegetativen Tonuslage wiederzugeben. Im Hirnnervensyndrom bildet die Affektion kranialer Vagusäste den typischen Anteil. Über die Herzefferenzen äußern sich Reizerscheinungen in Bradycardie, später Irregularität und Tachycardie bei Lähmung auch eines Vagusastes. Insbesondere die cardiovasculären Tonuschwankungen und Reflexsteigerungen dürften auf einer toxisch bedingten, reizbaren Schwäche des gesamten neuromuskulären Herzapparates, namentlich seines parasympathischen Anteils, beruhen. Überschneidungen der Myocarditis mit diesem Syndrom sind gegebenenfalls zu erwägen.

Bemerkenswert scheinen die Angaben über ein gekoppeltes Auftreten der eigentlichen polyneuritischen Symptome und weniger Rhythmusstörungen, eher noch Vorhofflattern (O'Donovan -311, Bolt -52, Beer -28) als vielmehr Leitungsbeeinträchtigungen.

In diesem Sinne werden ab 3. Woche sinauriculäre Blockierung (Schwarz -399), intraventrikuläre Hemmung (Kiss -232), für späte Repolarisationsanomalien sogar eindeutige Schwererelation angeführt (Spang -418). Einen letztmaligen Befund konnte Kienle (230) in 5,4% bei vorheriger periodischer Affektion in der Rekonvaleszenz mit körperlicher Belastung erheben. Nach drei Monaten kamen 6% der T-Veränderungen, 11% aller ST-Senkungen zur Ableitung. 12,3% der zwischen drei Monaten und drei Jahren Nachuntersuchten waren bei subjektivem Wohlbefinden. Erstaunlicherweise boten etwa ein Viertel der Diphtheriekranken, bei denen während der akuten Phase eine Myocardbeeinträchtigung vorgelegen hatte, zu diesem Zeitpunkt eine pathologische Ekg-Zeichnung, die nach Kienle einer Dauer-schädigung gleichzusetzen ist. Im allgemeinen ist die Prognose quoadsanationem jedoch außerordentlich günstig. Residuen, durchschnittlich etwa mit 2% (Rostoski -364) angegeben, werden selten im Schrifttum erwähnt. Hoel und Hest-Berg (191) bemerkten nach 5 bis 8 Jahren bei 162 Diphtheriefällen verlängerte Überleitungszeit (bei 6), Schenkelblock (bei 4), einen Wilsonblock, ST-T-Abweichungen (6mal in zwei Ableitungen). Bei drei Patienten lagen angeblich noch leichte Lähmungen vor. Andersen (8) stellte bei 14 von 24 Nachuntersuchten neben Repolarisationsstörungen Extrasystolen, PQ-Verlängerung und QRS-Verbreiterung fest. Weiterhin soll hin und wieder ein dem Alter nicht gemäßer Ekg-Typ persistieren (Spang -418).

Subjektive Beschwerden ohne Ekg-Äußerungen gaben 8,1% der Nachuntersuchten Kienles an. Diese Erscheinungen, etwa im Sinne des "postdiphtherischen Reizherzens" (Seckel -402) auszulegen, umfassen anfallsartige Schmerzzustände, Beklemmungsgefühl, Palpitation, paroxysmale Tachycardie. Sie sind mit Ruhe- und Belastungs-Ekg nicht erfassbar, eher über die Orthostaseprüfung nach der Schellongmethode zu objektivieren. Die Stehprüfung ergibt einen systolischen Blutdruckabfall, im Belastungs-Ekg erscheinen negatives T₂ sowie ST-Senkung, die Kienle somit als periphere Vasomotorenstörungen realisierte. Spang (418) fand mit Hilfe dieser Methode bei 21 Kindern 8mal pathologische QRS-Breite, dreimal ST-T-Abweichung. Auf-

fallend war das unterschiedliche QRS-Bild, wenn im Krankheitsablauf nahezu gleichartige Repolarisationsänderungen bestanden hatten. Becher und Feiereis (26) führen für 15 von 21 Diphtherie-Katamnesen ein vegetativ-endokrines Syndrom an. Retrospektiv verwarfen sie die Hälfte der Ekg-Befunde, die sich während der Diphtherie ergeben hatten. Abgesehen von extremen oder passageren Schäden ist über längere Zeit der Rekonvaleszenz hin mit neurasthenischen Beschwerden allgemeiner Natur zu rechnen, doch nicht konstant und das Maß übersteigend, das anderen schweren Allgemeinerkrankungen zukommt.

V. Das Ekg des Meerschweinchens

1) Methodische Probleme

a) Technische Voraussetzungen:

Bereits 1865 faßten Köl liker und Müller (236) die rhythmischen Stromschwankungen als Ausdruck der Muskelerregung auf. Waller gelang es 1887, die Aktionsströme bei jedem Herzschlag aufzuzeichnen. Die systematische Erforschung des Ekg begann 1903 mit der Konstruktion des Saitengalvanometers durch Einthoven. Technische Unzulänglichkeiten lassen bei älteren Untersuchungen keine Beurteilung zu.

Die heute gebräuchlichen Registriergeräte gewährleisten eine störfreie Funktion, jedoch sind bei Auswertung der Ergebnisse maßtechnische Faktoren zu berücksichtigen. Die meisten Elektrokardiographen haben unterschiedlich wählbare Geschwindigkeiten des Papiervorschubs. Das Kurvenbild als solches ist am besten bei einem Filmtransport von 40 mm/sec. zu beurteilen. Bei schnellem Papiertransport wird die Ekg-Figur so weit auseinandergezogen, daß leichte positive oder negative Veränderungen von ST oder T nicht sicher analysiert werden können. Die einzelnen Zeitwerte sollten jedoch entsprechend der hohen Frequenz des Meerschweinchenherzens bei einem Papiervorschub

von 100 mm/sec. abgelesen werden. Bartmann und Reinert (24) prüften Zeitangaben anderer Untersucher nach, die, ausgenommen P- und QRS-Dauer, weitgehende Übereinstimmung zeigten. Bei einem Filmtransport von 100 oder 160 mm/sec. ist mit einer Ableseunsicherheit von ca. 3 millisee. zu rechnen. Es zeigte sich, daß selbst ein Papiervorschub von 250 mm/sec. nicht ausreicht, um die QRS-Dauer exakt festzulegen.

Schwerwiegender wirkt sich besonders bei schnellem Herzrhythmus die Frequenzblende aus. Lukoschek (268) weist darauf hin, daß die Amplitudenhöhe von R und seine Aufsplitterung nur bei Registrierung ohne Frequenzblende richtig beurteilt werden könne, da die Beschneidung der höheren Frequenzen bereits bei 50 Hz beginnt (Siemens-Reiniger-Werke).

Eventuelle Wechselstromstörungen werden durch einen Faraday-Käfig eliminiert.

b) Elektroden

Das Körperfeld ist ein inhomogen leitendes Medium, überdies individuellen Schwankungen unterworfen. Das in Aktion befindliche Herz liegt exzentrisch. Zudem reduzieren Haut- und Elektroden-Haut-Übergangswiderstände die zu registrierenden "Restspannungen". Der Vorteil der Nadelelektrode, subcutan oder intracutan gelagert, besteht in der Umgehung des Hautwiderstandes. Daraus resultieren höhere Zacken und deutlichere Kurvengestaltung (Oppenheimer -320, Böttcher -53, Verney -456), sowie eine größere Konstanz des Ekg (Schwab- 398).

Nach Schinzel (388) bereitet ein kurzer, rascher Einstich am Thorax den Tieren keine Unannehmlichkeiten, obwohl die zähe Haut störend wirke. Die Untersuchungen Willichs (487) ergaben, daß das Einstechen den Meerschweinchen Erregung und Schmerz verursache, so daß Myogrammüberlagerungen durch Brust- und Schultermuskulatur, wie Änderung der Herzfrequenz sich keineswegs vermeiden lassen. Bei Wiederholung der Versuche mazerierten die Nadelelektroden die Haut und begünstigten Wundinfektionen. Der Verfasser benutzte in physiologischer Kochsalzlösung getränkte Wollstrümpfe. Darüber wurden Gummi-

fingerlinge zur Isolierung und Feuchthaltung gestülpt, dazwischen die am Ende der Ableitungsschnüre befindlichen Bananenstecker als Elektroden geklemmt. Die Abbildungen zeigen technisch einwandfreie Ekg. Wanckel (436) und Niehus (302) wickelten Bananenstecker, von denen die Isolierung entfernt worden war, mit wassergetränkten Wollfäden an die Extremitäten.

Lukoschek (268) lehnt mit anderen Autoren die Verwendung der Nadelelektroden ab und verwendet selbst angefertigte, der Beinform angepaßte Plattenelektroden, die, in Leinenlappen eingenäht, durch einen zusammengeklebten Fingerling mit konstantem elastischem Druck an den rasierten Beinen festgehalten wurden. Unter weitgehend physiologischen Bedingungen beobachtete Lukoschek im Gegensatz zu einigen Untersuchern vor Versuchsbeginn bei 100 Tieren immer normalen Sinusrhythmus, nie Extrasystolen oder individuelle Formschwankungen.

c) Ableitungsstellen

Schinzel (388) leitete an den vermutlichen Schnittpunkten der verlängerten Herzachse mit der Körperoberfläche ab (links: dritter Intercostalraum, 1 cm über dem Sternum, rechts: am vorderen Scapularand, 1 cm unter dem dorsalen Rand). Entsprechend der Methodik nach Nehb (1938) wählten Jasinski und Grauwiler (215) die Ableitungsorte am Meerschweinchenkörper (Sagittale des Rückens, auf der Höhe des diaphragmatischen Wirbels, linke Brustseite über dem Brustbein, rechte Halsseite unter dem rechten Ohr). Von Panndorf (325) wurden die Aktionspotentiale in der Regio praecapularis dextra dorsalis, Regio apicis und Regio subilica sinistra aufgenommen, gepolt nach der klassischen Methode Einthovens.

Bartmann und Reinert (24) registrierten neben einer Reihe von Extremitäten-Ekg auch Brustwand-Ekg, 3 mm rechts oder links vom Sternum abgeleitet, die Extremitätenableitungen wurden dabei als indifferente Elektrode zusammengefaßt (unipolare Ableitung nach Wilson). Überwiegend zeichneten die Untersucher (Pratt -336, Willich -487, Niehus -302,

Lukoschek -268, Schwab -398) Extremitäten-Ekg, indem sie die Elektroden nach den bipolaren Standardableitungen Einthovens anlegten (I=rechtes und linkes Vorderbein, II=rechtes Vorder- und linkes Hinterbein, III=linkes Vorder- und linkes Hinterbein).

Der Kurvenverlauf war bei Bartmann und Reinert (24) im Brustwand-Ekg ruhiger als im Extremitätenbild, die Reproduzierbarkeit jedoch wegen des kleinen Thorax weit schwieriger als beim Menschen.

d) Psychische Labilität des Tieres

Das Meerschweinchen ist das sensibelste Laboratoriumstier. Ein Angstzustand mit schneller, flacher Atmung, Schweißausbruch, Zuckungen äußert sich dementsprechend im Ekg-Ablauf. Nach Literaturberichten kann der Eindruck einer Lebensgefahr zu Schreckbasedow und sogar zum Tod innerhalb 2 bis 7 Tage ohne sichtbare körperliche Beeinträchtigung führen. Die Wirkung der Herzzinnervation ist bei Mensch und Säugetier identisch, doch die Tonushöhe different. Der Herzvagus des Meerschweinchens ist eher schwach tonisch erregt (Brücke -61), in den Monaten Oktober-Januar angeblich überhaupt unerregbar (Harrington -173).

e) Lagerung des Tieres

Formabweichungen des Ekg sind in Abhängigkeit von der Ausgangsposition zu erwarten. Oppenheimer und Koenigsfeld (321) fixierten die Tiere durch Extremitätenfesselung und Maulklemme in Rückenlage. Die mit Hilfe von Nadelelektroden erfaßten Kurven weisen deutliche Ventrikelschwankungen auf. Die Autoren erklären die Versuche wegen der zudem aufgetretenen Tachycardie als unbefriedigend. Die 15 Bilder, die Cornil und M. (83) bei Aufzeichnung in Rückenlage und gefesselten Gliedmaßen zur Auswertung herangezogen, lassen starke Myogrammüberlagerungen erkennen. Bartmann und Reinert (24) banden die Meerschweinchen in Rückenlage auf ein Brett, der Kopf

wurde durch einen Mundknebel extra festgehalten. Die Ableitung erfolgte mit Silberelektroden, subcutan eingestochen. Sie beobachteten bei 21% der Tiere Rhythmusstörungen verschiedenster Art, die vor oder nach Versuch in Sinusrhythmus übergingen, daneben öfters auftretende respiratorische Arrhythmien.

Lukoschek (268) studierte eingehend die Folgen unphysiologischer Kreislaufverhältnisse, bedingt durch Seiten- oder Rückenlage. Bei rechter Seitenlage stieg die Frequenz von 190 auf 360 Schläge/Min., das vorher leicht positive T_1 wurde negativ, P_2 leicht biphasisch; bei linker Seitenlage trat eine unerwartete Umformung ein: die Lage der elektrischen Herzachse verschob sich nach rechts; P_1 verschwand, während P_2 und P_3 ausgeprägter, T_1 bis T_2 negativ wurden. Bei Fixierung in Rückenlage beobachtete der Verfasser nach drei Minuten deutlich negatives T_1 bei Überhöhung von P_1 und P_2 ; zugleich wurde R_3 positiv. Bei längerem Verweilen in dieser Position traten nach Unruhe und Angstzeichen sogar Krämpfe auf, die sich bis zu einem Tetanus steigerten. Im Ekg zeigten sich Extrasystolen und andere schwere pathologische Abweichungen, die sich innerhalb von Tagen zurückbildeten, während damit vergesellschaftete Strukturanomalien in Form von Blutungen und scholligen Nekrosen länger nachweisbar waren. Die Rückenlage förderte die Kollapsneigung, über Coronarinsuffizienz ischämische Nekrosen. Histamin und artfremdes Serum bewirken gleiche morphologische Veränderungen, die sich als zeitlich begrenzte, schwere Ekg-Störungen kundtun.

Pratt (336), der als erster die Bedeutung der Lage der Versuchstiere für die Form des Ekg betont, hängte die Meerschweinchen mit zwei kreuzweise geführten Heftpflasterstreifen in horizontaler Bauchlage an einem Metallständer auf und gebrauchte Wollfäden als Elektroden. Die Tiere reagierten mit Unruhe, es traten mehrfach Extrasystolen und Sinusarrhythmien auf, zudem zeigen seine veröffentlichten Bilder deutlich Myogrammüberlagerungen. Das Ekg sei zwar im Einzelfall exakt reproduzierbar, jedoch keine Standardform zu finden.

Willich (487) verbesserte diese Methode durch zwangloses Aufhängen der Tiere in einer der normalen Körperhaltung entsprechenden Form. Diese befinden sich dabei in einer ovalen Manschette aus weichem Tuch, die Pfoten durch vier Löcher gesteckt. Die Anordnung in freischwebender Haltung und Ableitung mit Wollfäden wurde auch von Wanckel (468) und Niehus (302) übernommen. Sie bestätigen die Ergebnisse Willichs, dessen wiederholte Untersuchungen des gleichen Tieres im wesentlichen eine Individualkonstanz, ausgenommen die T-Zacke, ergaben.

Lukoschek (268) ließ schließlich das Tier seine gewohnte, kauende Ruhelage einnehmen. Die Handfläche umgreift den Rücken mit leichtem Druck, der das Meerschweinchen zu beruhigen scheint. Seine durchaus physiologische Versuchsanordnung mit Plattenelektroden bestätigt ein konstantes Ekg für jedes Tier. Extrasystolen wurden nie bemerkt.

f) Narkoseanwendung

Nach Ansicht der meisten Autoren ist es unmöglich, ein Normal-Ekg in Narkose zu gewinnen. Der Einfluß zahlreicher Betäubungsmittel auf die Herzfunktion äußert sich hauptsächlich an S- und T-Zacke.

Jasinski und Grauwiler (215) untersuchten die pathologischen Veränderungen bei Barbituratnarkose. Hansen und Rech (172) registrierten bei mit Äther narkotisierten Meerschweinchen kurz vor dem Wurf gleichzeitig Ekg von Muttertier und Foetus, indem sie zwei Elektroden unter die Haut der Vorderextremitäten und eine entsprechend isolierte Nadelelektrode durch die Uteruswand stachen. Bei Vagusreizung geht der Herzschlag des Muttertieres sofort, beim Foetus zehn Sekunden später zurück. Die Ekg-Kurven zeigen beiderseits deutlich positive P und R. Die stets positive T-Zacke ist beim Foetus deutlicher ausgeprägt. Lukoschek (268), der nach eigener Prüfung jedes Narkotikum ablehnt, fand bei Äthernarkose auffallende Rhythmus-

störungen, die sich je nach Mittel unterschiedlich äußern. Daneben kam es zu Pulsverlangsamung, während bei Urethan die Pulsfrequenz alterniert. Oppenheimer (320), Schwab (398), Panndorf (325) lehnen eine mögliche Beeinträchtigung des Ekg durch Urethan ab. Es gelinge zwar, technisch einwandfreie Kurven mit größter Konstanz anzufertigen, doch sei bei einmaliger Narkoseanwendung unbedingt mit Abweichungen zu rechnen. Erst recht verbieten sich daher fortlaufende Untersuchungen.

2) Form und Zeitwerte

Buchanan (62) bestimmte 1909 erstmals bei einer Reihe von Tieren die Herzfrequenz, die des Meerschweinchens mit 132-288 Schlägen/min. Bei geeigneter Ableitungstechnik wird im allgemeinen ein regelmäßiger Sinusrhythmus und eine durchschnittliche Schlagfolge von 250-273 pro Minute beobachtet (Zuckermann -498).

Die Formgebung wird in der Literatur folgendermaßen umschrieben:

P : von Panndorf (325) in Thoraxableitung als deutlich spitzwinklige Zacke, in I und II positiv, in III negativ beobachtet. Weren Höhe gibt Schinzel (388) bei Achsenableitung mit 0,12-0,15 mV, aus der 0-Linie unter $54-60^{\circ}$ ansteigend, unter $50-60^{\circ}$ abfallend an.

Willich (487) fand die Zacke in allen Extremitätenableitungen gut ausgeprägt, in I und II immer positiv als runde, mitunter doppelgipflige Form mit einer Amplitude von 0,05-0,2 mV. P₃ war in der Regel etwas niedriger, auch nur angedeutet oder negativ.

Schwab (398) sah die P-Zacke immer gleichbleibend nach oben orientiert. Bei Partmann und Reinert (24) wies P im Extremitäten-Ekg einen Wechsel der Form auf, etwa in dem Ausmaß wie vom menschlichen Bild her bekannt. P₁ war zu 96% positiv, P₂ zu 99%, P₃ zu 86%. Davon zeigten 20,5% eine doppelgipflige Konfiguration.

PQ-Strecke: verläuft nach Bartmann und Reinert (24) in I zu 93%; in II zu 96%; in III zu 90% in Höhe der O-Linie, sonst etwas darunter.

Q : fehlte zumeist in Schinzels (388) Achsenableitung, manchmal als winzige Zacke sichtbar. Auch Pratt (336) vermißte ein Q, das dagegen bei Panndorf (325) in Thoraxableitung zu 31,4% deutlich, 31,4% angedeutet, in II zu 5,8% angedeutet und in III zu 34,3% klar und zu 22,8% verwaschen ausgeprägt war. Mitunter erschien Q in II angedeutet oder fehlte, in III, synchron mit Q1 oder 2 eingezeichnet, oft positiv. Bartmann und Reinert (24) registrierten Q in I zu 80,5%, in II zu 40%, in III zu 12%.

R : steigt bei Schinzel (388) fast senkrecht hoch ($98-99^{\circ}$) bis zu 0,45-0,6 mV, abfallend mit $84-85^{\circ}$. Panndorfs Ableitungen (325) vom Thorax zeigen wie die Willichs von den Gliedmaßen R1 und 2 immer positiv, wobei R1 den größeren Ausschlag aufweist. R3 war meist negativ. Dieser Befund entspricht einer Linksposition, könnte nur bei gleichzeitiger Aufzeichnung von I und II so bezeichnet werden.

Als Höhe maß Panndorf in I zu 70% zwischen 1,0-1,6, in II zu 68% zwischen 0,5-0,8, in III zu 53% zwischen 0,5-0,8 mV. Mitunter beobachtete er respiratorische Amplitudenschwankungen. Bartmann und Reinert fanden die Amplitude in einzelnen Ableitungen gelegentlich unter 0,4 mV, jedoch nie in allen zugleich, so daß Niederspannung angenommen werden darf, wenn R in allen Ableitungen einen Wert unter 0,4 mv ergibt.

S : war bei Achsenableitung Schinzels (388) immer deutlich, bei Panndorf (325) in I selten (8,7%), in II 14,3%, in III 25,7%, bei Willich (487) oft in allen drei Ableitungen nach Einthoven ausgeprägt. Die negative Zacke kann fehlen oder nur in einer oder zwei Ableitungen auftauchen. Bartmann und Reinert (24) sahen sie in unterschiedlicher Zeichnung in I 2,5%, in II 1,0%, in III 35%.

ST-Strecke: verlief bei Panndorf (325) stets isoelektrisch bis schwach ansteigend. Bei Bartmann und Reinert (24) traten geringfügige Senkungen nur in einer oder mehreren Extremitätenableitungen auf, wobei Schwab (398) in I immer isoelektrischen, nur in II zuweilen unter die O-Linie gesenkten Verlauf sah. Die negative Verlagerung betrug bei Willich (487) nie mehr als 0,06 mV.

T:-die Endschwankung ist nach Schinzel (388) in Achsenableitung stets positiv, eingipflig und monophasisch, aufsteigend mit $45-60^{\circ}$. Panndorf (325) berichtet unterschiedliche Zeichnung in Thoraxableitung: in I 54,5% als positive, 39,4% als negative, in II 57,5% als positive, 31,2% negative und in III 47,0% als positive, 35,3% als negative Welle. Die Extremitätenableitungen von Bartmann und Reinert (24) ergaben folgende Werte: T1 in 39% positiv, in 24% negativ, T2 in 45% positiv, 7% negativ, T3 39,5% positiv und 20% negativ. Pratt (336) fand T in I häufig negativ, in II und III stets positiv, dagegen wurde es von Schwab (398) in I positiv, nur in 2% negativ, allerdings oft schwach ausgeprägt, in II ebenfalls meist positiv und höher als in I aufgezeichnet. T3 erwies sich zu 50% negativ mit großer Inkonsistenz in Form und Richtung wie beim menschlichen Ekg: die Zacke kann positiv, negativ sein oder fehlen, ohne jedoch bei Ausbleiben weiterer Anomalien auf einen pathologischen Prozeß schließen zu lassen. Willich (487) beschreibt T1 als meist flach positiv, manchmal isoelektrisch, selten flach negativ auftretend, T2 in den überwiegenden Fällen isoelektrisch oder T1 entsprechend; T3 kann positiv, isoelektrisch oder negativ sein, letzteres insbesondere bei Linksposition der Herzachse.

Der zeitliche Ablauf wurde von Bartmann und Reinert (24) in einer Statistik zusammengestellt. Die Werte von Lukoschek (269), Pandorf (325) und unseren Ableitungen hinzugefügt, ergeben somit folgende Skala :

Zusammenstellung von Frequenz- und Zeitwerten

	P			PQ			QRS			QT					
	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.			
Pratt	327	400	232	0,016	0,025	0,008	0,036	0,055	0,024	0,013	0,021	0,008	0,094	0,139	0,062
Willrich	312	448	244	-	0,028	0,012	-	0,069	0,037	0,012	0,020	0,008	0,115	0,155	0,079
Cornil	200	-	-	-	-	-	0,066	0,100	-	0,041	0,050	-	0,140	0,15	-
Schwab	200	-	-	-	-	-	0,066	0,100	-	0,041	0,050	-	0,140	0,15	-
Schinzl	200	-	-	-	0,040	0,020	-	0,080	0,050	-	0,026	0,016	-	-	-
Bartmann u. Reinert	245	345	168	0,033	0,045	0,025	0,059	0,095	0,040	0,032	0,045	0,020	0,127	0,17	0,1
Lukoschek	267	340	160	0,029	0,035	0,020	0,051	0,060	0,050	0,026	0,040	0,02	0,12	0,14	0,1
Panndorf	243	336	132	-	0,037	0,025	-	0,750	0,050	-	0,025	0,125	-	0,15	0,087
Eigene Werte	283	363	170	0,024	0,04	0,015	0,057	0,070	0,050	0,026	0,020	0,035	0,112	0,14	0,09

B) Versuche

I) Material und Methode

Bei 18 gesunden Meerschweinchen wurden Ekg abgeleitet. Nach der Injektion von 0,03, 0,05 sowie 0,1 DLM eines Diphtherietoxins der Behring-Werke unter die Rückenhaut wurden regelmäßige Registrierungen in etwa eintägigen Abständen durchgeführt.

Das Durchschnittsgewicht der Tiere, die aus einem Tierstall stammten, lag bei 670 g, schwankte zwischen minimal 470 und maximal 950 g.

Zur Ableitung diente der auf Ekg umstellbare Eeg-Apparat der Firma Schwarzer. Wir verwendeten selbstgefertigte, ca. zehnpfennigstückgroße Messingelektroden, die auf den rasierten Hautstellen über einem ^{mit}physiologischer Kochsalzlösung getränktem Läppchen mittels Gummibändern hafteten. Elektrodenpaste wurde nicht aufgetragen.

Die Abnahme erfolgte analog dem Verfahren Einthovens von den beiden vorderen und der linken hinteren Extremität.

Das Meerschweinchen wählte seine gewohnte kauende Körperhaltung. Um es in dieser jedoch möglichst zwanglos zu fixieren, ließen wir, dem Beispiel von Rössner (355 a) folgend, einen leichten Halteapparat fertigen, um etwa nach Art einer Guillotine den Nacken der Tiere zu umfassen. Einige sträubten sich anfangs, paßten sich jedoch schnell der neuen Situation an, zumal der Öffnungsring keinerlei Druck ausübte. Über dem Rücken wurde nur lose ein Band zwischen den seitlichen Wandpartien des Gehäuses geführt.

Wegen der hochfrequenten Herzaktion des Meerschweinchens wurde ein Papiervorschub von 100 mm/sec. angewandt. Um die R-Amplituden möglichst einwandfrei abbilden zu können, nahmen wir die Registrierungen ohne Frequenzblende vor.

II) Ergebnisse:

1) Das Normalbild des Meerschweinchen-Ekg

Bei 18 Meerschweinchen abgeleitete Ekg zeigten deutliche Übereinstimmung hinsichtlich Form- und Zeitprägung.

Die Herzaktion folgte stets einem regelmäßigen Sinusrhythmus. Bei zwei Tieren wurden rhythmische, wahrscheinlich atmungsbedingte Potentiale im Frequenzbereich zwischen 85 und 100/min. in Ableitung II und III registriert.

Pathologische Bilder waren: ein klassischer Rechtsblock, einmal spitz überhöhtes T1 und T2 bei tief invertiertem T3.

Folgende Frequenz- und Zeitwerte wurden ermittelt:

	Mittel	Maximum	Minimum
Frequenz:	283/min.	363/min.	170/min.
P:	0,024	0,04	0,015
PQ:	0,057	0,07	0,05
QRS:	0,026	0,02	0,035
QT:	0,112	0,14	0,09

Zur Form:

P : in Ableitung I einmal angedeutet, sonst stets deutlich positiv, in Ableitung II dreimal angedeutet, sonst ausgeprägt positiv, in Ableitung III einmal deutlich positiv, dreimal angedeutet und dreizehnmal fehlend. Überwiegend rund, mitunter spitz oder doppelgipflig geprägt.

PQ: verlief in Ableitung I einmal, in II dreimal, in III zweimal gering unter der O-Linie.

Q : in Ableitung I achtmal deutlich, dreimal angedeutet registriert.

R: R1: Mittel 1,04 mV, Minimum 0,6 mV, Maximum 1,7 mV,
R2: Mittel 0,65 mV, Minimum 0,4 mV, Maximum 1,0 mV,
R3: sechsmal fehlend, sonst angedeutet bis maximal 0,2 mV.

Es bestanden keine respiratorischen Amplitudenschwankungen, keine Niederspannung, doch dreimal ein elektrischer Alternans.

Die elektrische Achse entsprach einem Linkstyp des menschlichen Ekg, einmal einem Normaltyp.

S : in Ableitung I fünfmal angedeutet, in II nicht vorhanden, in III immer verzeichnet bis zu maximaler Höhe von -0,5 mV.

ST: einmal in Ableitung I und II, bei Normaltyp in Ableitung II und III leicht gesenkt, einmal ST 1 und ST 2 leicht gehoben bei Senkung in III.

T : in Ableitung I: zweimal spitz negativ, achtmal präterminal negativ, dreimal isoelektrisch, viermal positiv, davon einmal überhöht spitz positiv. Ableitung II: einmal spitz negativ, dreimal angedeutet invertiert, siebenmal isoelektrisch, sechsmal positiv.
Ableitung III: siebenmal positiv bis biphasisch, neunmal isoelektrisch, einmal spitz negativ mit spitz positivem T1 und T2.

U -Wellen kamen nicht sicher zur Darstellung.

2) Pathologische Veränderungen durch Diphtherietoxin:

18 Meerschweinchen erhielten, nachdem jeweils Normal-Ekg abgeleitet worden waren, eine einmalige subcutane Injektion eines Diphtherietoxins der Behring-Werke: zwei Tiere 0,1 DLM, vier Tiere 0,05 DLM, zwölf weitere 0,03 DLM. In etwa eintägigen Abständen wurden weitere Ekg registriert.

Alle Tiere starben innerhalb 1 bis 13 Tagen. Vorausgegangen waren weder Paresen noch auffällige Gewichtsverluste, jedoch ein zunehmend apathisches Verhalten.

Der Ablauf der pathologischen Kurven vollzog sich in Abhängigkeit der verabreichten Toxindosis, des Zeitfaktors sowie vorausgegangener Ekg-Konstellation.

1. Gruppe: zwei Tiere 0,1 DLM; Tod am 2. Tag.

24 Stunden nach Injektion: deutliche Minderung der Herzfrequenz.

Erstes Tier: präterminal negatives T1 und T2 (Kontroll-Ekg: angedeutet positiv), positives T3, leichte ST-Senkung in Ableitung I und II, QT verlängert.

Zweites Tier: vorbestehendes Bild eines klassischen Rechtsschenkelblockes beibehalten.

2. Gruppe: vier Tiere 0,05 DLM; Tod am 3., einmal 4. Tag.

Nach 1 Tag :T-Einebnung mit ST-Senkung in Ableitung I (1 Tier), sowie III (2 Tiere).

Nach 2 Tagen: vorherrschendes pathologisches Zeichen war spitz positives T1 und T2 (bei 1 Tier bereits im Normal-Ekg), zweimal mit ST-Senkung in allen Ableitungen verbunden.

QT absolut verlängert, einmal auch PQ-Distanz.

Frequenz auf etwa 190/min. von vorgängig 300 Normalschlägen gesunken.

Ab 1. Tag Extrasystolen (2 Tiere), sich rhythmisch steigernd bis zum 3. Tag (einmal).

Zugleich bei letzterem Niedervoltage erreicht.

Ein rhythmisches Potential (Ableitung II und III) mit einer Frequenz zwischen 60 und 90/min., eventuell atmungsbedingt, wiesen am 2. Tag 3 Ekg auf.

3. Gruppe: zwölf Tiere 0,03 DLM; Tod zwischen 1. und 14. Tag (je 2 Tiere), durchschnittliche Überlebenszeit um 6 Tage.

Früheste, wechselhafte Änderungen des ST-T-Segmentes:

nach 1 Tag: T-Einebnung und ST-Senkung in Ableitung I mit QT-Verlängerung (8 Tiere mit negativem T1 des Normal-Ekg).

Am 2. Tag: Übergang in spitze T-Negativität in Ableitung I und II (fünfmal), gekoppelt mit überhöhtem R1, tief negativem S3, angedeutetem S1 (4 Fälle).

Ab 3. Tag: Tendenz zur positiven Seite oder Isoelektrizität bei ST-Senkungen, die in zwei Ableitungen oder generalisiert (je dreimal), auch in Ableitung III bei monophasisch angehobenem ST1 (zweimal, die bereits im Kontroll-Ekg verschoben) Dauerbefund blieben. Mit finalen Blockbildern kam es wiederum zu spitz terminalen T-Inversionen.

Am 2. bzw. 3. Tag bei zwei Tieren: spitz überhöhtes T1 und T2 mit ST-Hebung in Ableitung I und II, Senkung in III (2 Tiere mit positivem bzw. isoelektrischem T1 im Kontroll-Ekg). Einmal mit PQ-, QT-Verlängerung, P-Deformierung als finales Ekg, das andere konstanter ST-Befund bei zunehmender T-Linebnung und Niederspannung bis zum 14. Tag.

Niedervoltage trat bereits am 1. Tag in 4 abgeleiteten Kurven auf und kehrte konstant oder intermittierend, zweimal von einem elektrischen Alternans unterbrochen wieder. Einmalige Amplitudenkleinheit bei zwei weiteren Tieren (4. bzw. 5. Tag).

Die elektrische Achse, einem Linkstyp des menschlichen Ekg entsprechend, blieb, abgesehen von kleineren Schwankungen, bis zum Tode unverändert. Ausgenommen Blockbilder.

Die QRS-Amplituden wiesen von Ableitung zu Ableitung erhebliche Differenzen auf, waren jedoch nicht systematisch mit dem Krankheitsablauf korrelierbar.

Der 3. und zugleich letzte Krankheitstag dreier Tiere zeigte: Verlängerung von PQ, QT, QRS, P-Deformitäten, spitz-positive bzw. -negative T1 und T2 mit nahezu generalisierter ST-Senkung oder auch Hebung. Einmal kam es zu temporärem Rechtsschenkelblock mit überdrehter Rechtslage.

Drei weitere präfinale Bilder am 5. bzw. 6. Tag zeigten totalen Av-Block mit linksventrikulärem Ersatzrhythmus von 165 und je zweimal 220 Schlägen pro Minute.

Eine unvollständige Linksblockierung war Endbild eines 10. Tages.

Schwere intraventrikuläre Leitungsstörungen im Sinne eines bilateralen Schenkelblockes charakterisierten eine weitere letzte Krankheitsphase, die vom 10. Tag bei Av-Knotenrhythmus infolge Sinusstillstandes bis 13. Tag mit seitenwechselnden Typen von diskordanten Kammerkomplexen andauerte.

Ein vorderwandinfarktähnliches Bild stellte sich an einem 8. Tag, zugleich mit Sa-Block 2. Grades in Form eines Bigeminus infolge Vorhofersatzsystolie, ein und endete am folgenden Tag mit Salven linksventrikulärer Extrasystolen.

Außerdem prägte nur noch ein weiteres Ekg des 5. Tages Extrasystolen, ebenfalls linksventrikulären Ursprungs.

Augenfällig war bei allen Tieren die fortschreitende Minderung der Herzfrequenz, die von einem Ausgangsmittel um 280 zu terminal etwa 215/min. absank. Minimaler Sinusrhythmus war 170/min. Ein offensichtlich atmungsbedingtes Potential stellte sich in 8 Kurven dar. Dessen Frequenz lag zwischen 64 und 92/min.

III) Diskussion:

1) Eignung der Elektrokardiographie im Meerschweinchen- versuch:

Zur Beurteilung früherer und eigener Ergebnisse sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Bei der Literaturübersicht waren widersprüchliche Angaben über die Reproduzierbarkeit des Einzel-Ekg, einer Standardform sowie Individualkonstanz aufgefallen. In Abhängigkeit von der Methodik sind diese in zwei gegensätzliche Gruppen zu ordnen:

Jegliche unphysiologische Ableitungstechnik ergab einwandfrei eine Begünstigung von Rhythmusstörungen sowie Variabilität der Ekg-Form. Im einzelnen sind als ursächlich anzuschuldigen: Rückenlage der Tiere (Cornil -83, Bartmann und Reinert -24, Pratt -336), Narkoseanwendung (Schwab -398, Panndorf -325), Nadelelektroden (Schinzel -388, Bartmann und Reinert -24), daneben Umfang des Tiermaterials (Cornil 15 Tiere, Bartmann und Reinert 190, Pratt 57, Schwab 60, Schinzel 14, Willich 38, Panndorf 34), biologische und maßtechnische Faktoren. Auch innerhalb einer von verschiedenen Untersuchern angewandten Ableitungsart, etwa bei Rückenlage der Tiere, ergaben sich uneinheitliche Resultate. So konnte Pratt (336) zwar keine Standardform, doch abgesehen vom Rhythmus das Einzelbild exakt reproduzieren. Bartmann und Reinert (24) kamen nach ähnlich unbefriedigenden Versuchsbedingungen zur Ansicht: "Das Fehlen einer für die Mehrzahl der Tiere typischen Ekg-Form, die Unmöglichkeit, das Ekg des einzelnen Tiere bei wiederholten Aufnahmen auch nur einigermaßen genau zu reproduzieren und die Tatsache, daß genaue Zeitbestimmungen wegen zu langsamen Papiervorschubs nicht möglich sind, lassen zumindest das nicht narkotisierte Meerschweinchen als Versuchstier für Ekg-Untersuchungen ungeeignet erscheinen."

Demgegenüber bewiesen Willich (487) und Lukoschek (268), bestätigt von Wanckel (466) und Niehus (302), aufgrund ihrer Ergebnisse, daß eine Normalform des Ekg mit geeigneter Methodik, also in normaler Körperhaltung bei Ausschaltung äußerer Reize, insbesondere Nadelelektroden, festzulegen ist. Die Kurvenbilder erscheinen in Form und zeitlichem Verlauf gut charakterisiert, die Zeitwerte innerhalb bestimmter Grenzen einheitlich, überdies, wie fortlaufende Kontrollen Willichs über vier Monate ergaben, im wesentlichen individualkonstant. "Damit sind erstmalig die Voraussetzungen gegeben, den Einfluß verschiedener Faktoren, insbesondere auch bakterielle Infektionen, auf das Ekg des Meerschweinchens zu studieren." (Willich -487). Ebenso fand Lukoschek (268) "für jedes Tier ein konstantes Ekg, das sich bei Wiederholungen nicht änderte. Mit dieser Feststellung glauben wir den Beweis erbracht zu haben, daß die widersprechenden Angaben über das Meerschweinchen-Ekg in der Verschiedenheit der Methode begründet sind und nicht in der Inkonstanz des Meerschweinchenherzens selbst." Mit diesen Autoren lehnen wir die Anwendung von Nadelelektroden, Narkosemitteln sowie Einschränkung der normalen Körperhaltung ab. Auch wir sahen mit unserer Methode bei allen Tieren normalen Sinusrhythmus, übereinstimmenden Frequenzbereich, desgleichen entsprechende Zeitwerte. Zudem bestand Linksorientierung der Herzachse. Änderungen des P- bzw. QRS-Vektors in der Frontalebene wurden nicht beobachtet. Einmal lag ein klassischer Rechtsschenkelblock vor.

Der formale Ablauf kam in Anbetracht dessen, daß biologische und technische Variablen nicht gänzlich analysierbar sind, einer Typisierung sehr nahe. Überdies ist die weitgehende Ähnlichkeit der Kurvenbilder mit den menschlichen zu bestätigen. Ausgenommen sind Frequenz und Charakteristika der T-Welle, denen beim Menschen bereits pathologische Bedeutung zukommt. Zudem tritt T gegenüber P hinsichtlich

der Ausprägung zurück. Die Endschwankung kann positiv, isoelektrisch und negativ sogar beim gleichen Tier sein, entzieht sich somit der Standardform wie Individualkonstanz. "Dieser Wechsel in der Form und Richtung der T-Zacke verringert keineswegs die Bedeutung der T-Zacke zur Erkennung von Myocardschäden, da nach bakteriellen Infektionen überhöhte spitzpositive und spitznegative T-Zacken beobachtet werden, wie sie nie dem normalen Meerschweinchen-Ekg zu eigen sind." (Willich -487).

Gemäß Lukoschek (268) ist von zwei Grundtypen des Ekg zu sprechen, die von Tierstall zu Tierstall zahlenmäßig variieren sollen: Typ 1 nähert sich am meisten dem menschlichen Standardbild mit positivem P1, T1, T2. Die pathologischen Abweichungen äußern sich ebenso im Negativwerden von T, Überhöhung von R, etc., sind bei diesem Typ eindeutig ablesbar, der sich daher für Versuchszwecke am geeignetsten erweist. Typ 2 zeigt bereits in der Normalform ein negatives T1 bei positivem R1 und P1, gleicher Lage der Herzachse. Diese Konstellation ergab sich bei uns außerordentlich häufig, nämlich bei 10 Tieren gegenüber 4 positiv und 3 isoelektrisch verlaufenden Endschwankungen. Darunter fielen zwei Bilder auf: mit spitzer T-Negativität in Ableitung I und II war ein positives P gleicher Form und Höhe sowie eine ange deutete ST-Verschiebung kombiniert. Hinzuzuweisen ist auf ein weiteres Ekg mit spitz überhöhtem positivem T1 und T2 bei negativem T3, das als abnorm zu werten ist.

Die pathologischen Veränderungen des invertierten T können sich in tieferer Negativität, bei Vergiftung auch in Positiv- und Isoelektrischwerden ankünden. Unabhängig von diesen Typen sind Frequenz und Zeitwerte für P, PQ, PS, PT.

Die von den einzelnen Tieren abgeleiteten Kurven zeigen deutliche Übereinstimmung sowohl untereinander, als auch mit vorgenannten Literaturangaben, die unter dargelegten physiologischen Bedingungen erhalten wurden. Wir möchten mit Lukoschek die Meinung vertreten, daß die widersprüchlichen Daten über das Meerschweinchen-Ekg primär in abweichender methodischer Anordnung, sekundär in unbekannten technischen und biologischen Faktoren begründet sind.

Die Ekg-Aufzeichnungen vermitteln Ausgangsformen, die hinsichtlich Charakter wie Typus exakt erfassbar sind. Demzufolge sollte das Meerschweinchen trotz aller einschränkenden Beurteilungen für Ekg-Studien als geeignet betrachtet werden.

2) Bild- und Ablauftypisierung des diphtherischen Ekg:

Aufgrund der Vieldeutigkeit des Ekg fehlen eindeutig pathognomische Befunde, daher auch ein absolut spezifisches Myocarditis-Ekg. Kriterien sind: Störungen der Erregungsrückbildung vom Typ des "Innenschichtschadens" (ST-Senkung, T-Abflachung und präterminale T-Negativität, QT-Verlängerung), bei schwersten entzündlichen Vorgängen Störungen der Erregungsausbreitung (Av-Block, Schenkelblock, Niederspannung), des weiteren Arrhythmien (Extrasystolen, Vorhofflimmern und -flattern, Av-Rhythmus mit Interferenzdissoziation etc.). Bei diphtherischer Herzschädigung dominieren überdies Linksschaden und Linksdrehung. Im Vordergrund steht die Herabsetzung der Reizbildung und Erregungsleitung, die sich in beinahe rhythmischen Schüben manifestiert. Dabei stellen sich die Zeitgrößen: Dauer, Geschwindigkeit und Beschleunigung des Prozesses als von der Krankheitsschwere abhängige Variable dar.

In unseren Ekg-Serien vom Meerschweinchen, wobei hinzuweisen ist, daß die Ekg-Kriterien einer menschlichen Myocarditis gültig sind, erscheinen Giftmenge, Ablauf und Ausprägung der Kurvenalteration, sowie Überlebenszeit eng korreliert. Je geringer die applizierte Toxindosis, desto später führt sie zum Tode: 0,1 DLM am 2. Tag, 0,05 DLM überwiegend am 3. (einmal am 4.), 0,03 DLM um den 6., gestreut zwischen 1. und 14. Tag. Ein Stadienablauf korreliert ebenso dem Intoxikationsausmaß. Er ist wie bei allen akuten Myocardstörungen vor allem der Repolarisationsstörung eigen: Die akute Phase mit ST-Senkung und T-Abflachung geht in ein Folgestadium mit spitzer T-Negativität über, welche sich rasch normalisieren kann oder Dauerbefund bleibt, auch erneut mit Leitungsstörungen gekoppelt zutage tritt.

So kam es zu einer maximalen Wandlung des ST-Segmentes zwischen 1. und 3. Tag: nach Injektion von 0,1 DLM bestanden bereits nach 24 Stunden charakteristische spitz-negative T1 und T2 mit ST-Senkungen, nach 0,05 DLM am 2. Tag (übereinstimmend spitzpositives T1 und T2), nach 0,03 DLM zum 3. Tag, die vom 1. Tag an über T-Einebnung, ST-Senkung in I fortgeschritten waren. Die 0,1 und 0,05 DLM-Gruppen starben in dieser Phase, auch 3 Tiere mit 0,03 DLM, bei denen sich bereits eine Hemmung der Erregungsleitung angekündigt hatte.

Die übrigen Tiere entwickelten nach vorübergehender Abschwächung des Repolarisationsbefundes präfinal: einmal Sa-Block (8. Tag) neben vorderwandinfarktähnlichem Kurvenbild, drei Av-Blockierungen (5. bis 6. Tag), einen Linkschenkelblock (10. Tag), bilateralen Schenkelblock (10. bis 13. Tag) bei vorübergehendem Sinusstillstand mit Av-Knotenersatzrhythmus (10. Tag).

Es fielen auf: Komplexe mit QRS-Verbreiterung, auch angedeuteten Kerbungen, flüchtige Rechtsblockphasen mit überdrehter Rechtslage ohne vorherigen Typenwechsel sowie seitenwechselnde Typen von diskordanten Kammerkomplexen.

Die verminderte Erregungsleitung ist so gut wie immer mit einer Reduzierung der kontraktiven Leistung des Myocard gekoppelt. Bei gleichzeitig herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit in spezifischer wie unspezifischer Muskulatur würde sich QRS bei sonst unveränderter Form, insbesondere unverändertem Typ, dehnen. Eine verzögerte Leitung nur im spezifischen Gewebe führt zwar auch zu QRS-Verbreiterung, doch nicht zu Vergrößerung der QRS-Fläche, d.h. des Spannungs-Zeit-Integrals von QRS, wie es bei längerem Verbleib der Erregungswelle auf der Arbeitsmuskulatur der Fall ist. Die Differentialdiagnose zwischen lokaler und allgemeiner Störung ist dabei nicht einfach. Je mehr QRS bei Verbreiterung im Typ unverändert bleibt, desto eher überwiegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein allgemeiner Schaden mit Senkung der Leitungsgeschwindigkeit im Bild der Pathogenese. Je ausgeprägter der Typenwandel, desto wahrscheinlicher herrscht ein lokaler Block vor (Schaefer -370).

Niederspannung stellte sich auch bei unserer Reihe zahlreicher als im menschlichen Diphtherie-Ekg ein. Die Gruppe O,03 DLM schien absolut häufig und frühzeitig, nämlich vom ersten Tag an betroffen. Zweimal kam es zu elektrischem Alternans.

Die Störungen der Erregungsleitung manifestierten sich überwiegend in der Gruppe mit niedrigster Toxindosis, kündigten sich zum Teil bereits in der Phase der Repolarisationsabweichung an, um zwischen 5. und 10. Tag ein Maximum zu erreichen.

Bei allen Tieren war die kontinuierliche Abnahme der Herzfrequenz offensichtlich. Zu Arrhythmien kam es

überraschend selten, insbesondere in der Gruppe 0,03 DLM. Demgegenüber setzte bei Tieren mit 0,05 DLM bereits ab erstem Tag zunehmende Extrasystolie ein.

Hinzuweisen ist noch auf die Erscheinung eines rhythmischen, offensichtlich atmungsbedingten Potentials, das im Frequenzbereich zwischen 60 und 90/min. wiederum die Gruppe 0,05 DLM bevorzugte. Die Zeitbindungen des formalen Ablaufs in Abhängigkeit der Intoxikationsstärke zeigen ähnlich verschiedene experimentelle Befunde: Lukoschek (268) injizierte Meerschweinchen 50 DLM subcutan und beschreibt vor Ablauf von 24 Stunden: negatives T1, Überleitungsstörungen, Extrasystolen, Vorhofflattern u.a. Bei Tieren, die den Infekt überlebten, setzten die Symptome zwischen 7. und 12. Tag ein. Ungeklärt ist das plötzliche Auftreten von Extrasystolen, Überleitungsstörungen u.a. um den 21. Tag, zeitlich etwa dem erneuten Ekg-Befund bei Kienles (230) Patientengut um den 16. Tag entsprechend. Im allgemeinen ergab sich als Reihenfolge: Negativierung von T1, ST-Senkung, negatives T2, Niederspannung, Überleitungsstörungen, Typwechsel, Av-Block, Extrasystolen, Schenkelblock, Infarktbilder. Bei schwerer Vergiftung lief diese Folge in Stunden ab, bei mitgierten schoben sich mehrere Tage zwischen die einzelnen Symptombildungen. So folgten bei Tieren mit 50 DLM Extrasystolen der ST-Senkung in einer Stunde, nach Applikation von 24 DLM in 24 Stunden.

Niehus (302) registrierte nach subcutaner Injektion eines Diphtherietoxin-Antitoxingemisches bei Meerschweinchen zwar dieselben Einzelbilder und betont die Beziehung zwischen zeitlichem Auftreten und Schwere der Anomalien, insbesondere des ST-T-Segmentes sowie das Auftreten rechtsorientierter Blockierungen. Sie folgert jedoch: " Es findet sich keine Regelmäßigkeit in Bezug auf die Lokalisation der ersten Ekg-Veränderungen. Die Tierversuche

ergeben bei fortlaufender Registrierung keinen Anhalt für das von Kienle beim Menschen behauptete regelmäßige Verhalten im formalen und zeitlichen Ablauf."

Dem Diphtherie-Ekg des Menschen ist eine weite Zeitspanne eigen. Der erste Termin des Auftretens variiert zwischen 9. und 20. Tag, entspricht der vorwiegenden Äußerung der Frühmyocarditis in der 2. Woche, einer Spätmyocarditis ab 3. Woche. Die extrasystolische Phase ist mit 25. bis 40. Tag gegeben. Im Beobachtungsgut Kienles (230) trat eine Myocardstörung nach dem 40. Krankentage etwa in gleicher Häufigkeit, nämlich in 23,7% auf wie zwischen 7. und 10. Tag.

Der Autor konnte bei einem hohen Anteil der Kranken (2300 insgesamt) vier Perioden unterscheiden: 54% aller Herzaffektionen offenbarten sich vor dem 5. Tag. Ein initialer Befund am 2. oder 3. Tag, in Form angelegter ST-Senkung in Ableitung I und II, meist nur negativem T₃, trat in 1% dieser Kranken nach vorübergehend normalem Ekg wieder auf. In diesem Frühstadium der Allgemeinintoxikation wurden 67% aller T-Änderungen, 40% der ST-Abweichungen registriert. Morphologisch läßt sich allenfalls ein interstitielles Ödem aufzeigen, das sowohl mechanisch als auch chemisch den Myocardstoffwechsel, eventuell durch Kurzschlußwirkung das Ekg beeinflussen kann (Holzmann -200). Eine Reversion dieses zumeist flüchtigen Befundes erfolgt am häufigsten zwischen 5. und 7. Tag. In ca. 7% verzeichnete Kienle (230) ein zweites Stadium zwischen 6. und 8. Tag, charakterisiert durch intensive Repolarisationsstörung, auch in Ableitung I, daneben jegliche Leitungsstörungen. Av-Blockierungen und Schenkelblock traten hier maximal in Erscheinung (55% der Av-Blockbilder, 69% der QRS-Verbreiterungen). Mit dieser Phase geht die Erscheinung der eigenwilligen Myolyse konform, deren Hauptschub ab 6. Tag einsetzt um

zum 9. Tag einen Kulminationspunkt zu erreichen. Jedoch soll eine Abhängigkeit der Ekg-Konfiguration weder von der Art struktureller Abweichung noch deren Topographie bestehen (Grunke -159, Ma, Lieu, Tung -270).

Eine Reversion dieses Ekg-Bildes kann gegen den 3. Tag erfolgen, ein Wiederauftreten ab 14. Tag, bei Kienle (230) in 4,7% der Fall. Eine Spätmyocarditis äußert sich am stärksten in der 3., möglicherweise bis zur 5. Woche, nach Kiss (232) bis zum 3. Monat. Kienle (230) gibt für die 3. Woche kaum noch QRS-Verbreiterung oder Av-Block an. Bei Spencer (419) verschob sich die Hauptbeteiligung in die 3. Woche, wie überhaupt der Schwerpunkt mit und in Epidemien, wahrscheinlich Ausdruck gegebener Erreger-virulenz wie Charakter der Toxizität, variiert.

Den einzelnen Formabläufen steht eine Fülle pathogenetischer Mechanismen gegenüber. Extracardiale Einflüsse interferieren mit lokal bedingten Funktionsstörungen, die sich wiederum kaum in stoffwechsel- und histologisch bedingte scheiden lassen.

Zur Klärung der Frage, ob und wann eine zentralnervöse Auslösung pathologischer Ekg-Konfigurationen möglich sei, vergiftete Lukoschek (268) Meerschweinchen intracerebrally mit dem 1/160 Teil einer subcutanen DLM Diphtherie-toxin, das in der Peripherie unwirksam ist. Nach 2 Stunden setzten bereits schwerste Alterationen in Form eines negativen T1 mit Tachycardie ein; bei peripherer Vergiftung ist nie vor 10 Stunden ein pathologischer Befund zu erheben. In den nächsten Stunden variierte das Ekg: T2 wurde negativ, eine Q-Zacke trat auf, ein ausgesprochenes Niederspannungs-Ekg folgte. Nach 33 Stunden waren die ersten Überleitungsstörungen mit Extrasystolen zu beobachten. Innerhalb 48 bis 56 Stunden kamen die Tiere ad exitum. Die einzelnen Ekg-Veränderungen waren die gleichen wie bei peripherer Intoxikationen, ausgenommen

eine Sinusbradycardie, welche häufig um die 48. Stunde, eventuell als Indiz eines Hirnödems auftrat.

Um diese Ergebnisse zu fundieren, injizierte Eichbaum u. Mitarb. (106 a) 280 Meerschweinchen intracerebral drei verschiedene Arten von Diphtherietoxin. Trotz Verabreichung weitaus höherer Dosen als Lukoschek, nämlich 1 bis 2 zentraler DLM, entsprechend etwa 0,4 bis 0,6 subcutanen, kam es zu keiner bedeutenden elektrokardiographischen oder histologischen Herzaliteration. Gelegentlich folgten 24 bis 48 Stunden nach Injektion des Toxins, jedoch auch physiologischer Kochsalzlösung der Kontrollreihe, leichte ST-Verschiebung und Niederspannung bei Tieren, die innerhalb von zwei bis 3 Tagen starben. Histologische Myocardbefunde waren nach intracerebraler Injektion selten und unabhängig von der Dosis, während subcutane Dosen von 1 oder 2 DLM zuweilen deutlichere Läsionen bewirkten. Vor allem bei Tod in der 2. Woche kam es eventuell zu leichtem fokalem Ödem, spärlicher Histiocyteninfiltration der Papillarmuskulatur und subendocardialer Schichten.

Eichbaum (106 a) spricht der Prozedur einer intracerebralen Injektion die Beweismöglichkeit einer spezifisch neurotrophen Affinität des Diphtherietoxins ab, welche sich klinisch sowohl in peripherer Neuritis als auch funktionellen und anatomischen Veränderungen des Zirkulationssystems äußert. Jeglicher zentrale Stimulus könnte über nervale Transmission zu Ekg-Veränderungen führen; derartige Mechanismen seien schwer von einem ausgeprägten Neurotropismus, insbesondere einer das Herz affizierenden Substanz, zu unterscheiden.

In der vasomotorischen Frühphase der menschlichen Diphtherie erinnert der früheste Ekg-Befund in Gestalt der Repolarisationsstörung an Einflüsse der vegetativen Gesamtumstellung mit metabolischen Störungen, so Hypoxie,

Gewebsacidose, Änderungen der Elektrolytbilanz, vor allem Kaliumanreicherung. Die Flüchtigkeit der Erscheinung weist auf eine komplexe Funktionsstörung des Myocard. Ledbetter (252), der die Anomalien in zwei Phasen einteilt, betrachtet den Befund einer zumeist von Ableitung III zu I fortschreitenden ST-Senkung mit T-Inversion nur bei weitem QRS-T-Winkel als Effekt des Diphtherietoxins. Fizel u. Mitarb. (117) studierten den Dynamismus der mechanischen, elektrischen und biochemischen Zustandsänderungen anhand chronologischer Untersuchungen. Kaninchen wurden peripher mit Diphtherietoxin vergiftet. Bereits in der initialen Phase der Herzschatteverkleinerung kam es -bei noch unverändertem Ekg- wie klinischem Befund- zu Verschiebungen der Elektrolyte, vor allem Anstieg des Kaliumgehaltes, Absinken der Natrium-, Calcium- und Chloridwerte im Myocard (Fizel -120). Eine stärkere Ausprägung brachte der Zeitpunkt der maximalen Herzschatteverkleinerung, zugleich klinische Einleitung des Herzversagens mit sich. Schwankungen im Gefälle des Kationengradienten äußern sich in entsprechenden Abweichungen des elektrokardiographischen Äquivalentes, und zwar primär der Repolarisation. Im Experiment (Lenzi, Caniggia -256) beschleunigt eine Erhöhung der extracellulären Natriumkonzentration die Depolarisierung und fördert die Repolarisation, im Ekg als Verkürzung des QRS-Komplexes bei verlängerter ST-Strecke relevant. Gesteigerter extracellulärer Kaliumwert erschwert die Depolarisation und fördert die Repolarisation bei entsprechend konträren Ekg-Abläufen. Mit zunehmender Kaliumintoxikation kommt es zu atrioventrikulären und intraventrikulären Leitungsstörungen, zudem Ausprägung des hohen, spitzen T, in der Form dem Vagotoniker-T ähnlich (Kabelitz -219), Kalium ist insbesondere auch für den Tonus des parasympathischen Systems von Bedeutung.

Im Stadium der Herzinsuffizienz korreliert mit Vergrößerung des Herzschattens, kam es bei den Versuchstieren Fizels (117) zu Bradycardie, Erhöhung der T-Zacke, fortschreitend zu Schenkelblock und Av-Blockierungen. Parallel ging eine Anreicherung von Acetylcholin. Diese Ansammlung mit Inhibition der Cholinesteraseaktivität weist auf einen kausalen Zusammenhang mit den Ekg-Befunden, deren gemeinsamer Nenner die Dämpfung der Reizbildung wie Erregungsleitung ist. Dies entspricht auch den Beobachtungen, daß es nach Verabreichung größerer Mengen von Acetylcholin neben Bradycardie zu Av- und Schenkelblock kommt.

Unter sämtlichen nach Diphtherieintoxikation verifizierten Stoffwechselabweichungen räumt Fizel (118) der Acetylcholinanreicherung bei Herabsetzung seiner Synthese eine zentrale Stellung ein.

Die Zunahme der Kaliumionen, des Herzglykogens, der Minderung von ADP und ATP, letzten Endes die gehemmte Energieentbindung mit gestaltlichen Metamorphosen sind damit in Bezug zu setzen.

Die Affizierbarkeit, namentlich des parasympathischen Systems scheint integrierender Gestaltungsfaktor des diphtherischen Symptomenkomplexes zu sein. Als Wirkungsweise des Diphtherietoxins deutet sich immer wieder eine Änderung der Permeabilität der Zellmembranen an, ob mittelbar oder unmittelbar über Acetylcholin- und Elektrolytverschiebungen, steht noch offen. Dem Acetylcholin könnte hinsichtlich seiner Bedeutung für die elementaren Funktionen der Erregbarkeit und Kontraktion wohl eine ausschlaggebende Rolle zukommen. In Analogie zur Genese der Polyneuritis wäre zu folgern, daß nicht unbedingt die elektrische Erregbarkeit gestört sein muß, sondern vielmehr eine Verzögerung des Erregungsablaufes besteht. Der Funktionswandel betrifft den Zeitfaktor, damit das "Sinnvolle" des Systems.

IV) Zusammenfassung:

Bei 18 Meerschweinchen wurden Normal-Ekg, nach Injektion von Diphtherietoxin weitere Kurven abgeleitet.

1) Eine physiologische Versuchsanordnung wurde angestrebt. Anhand von 18 Ekg wird das Normalbild beim Meerschweinchen nach Form und zeitlichem Verlauf beschrieben. Der gewählten Methodik sind keine auffälligen Ekg-Mängel zuzuschreiben. Die Herzaktion war regelmäßig, die Ableitungen im Duktus gut charakterisiert, im Typus übereinstimmend, die Zeitwerte innerhalb gewisser Grenzen einheitlich. Somit erscheint das Meerschweinchen für Ekg-Studien als durchaus geeignet.

2) Ein Diphtherietoxin der Behring-Werke wurde 18 Meerschweinchen subcutan injiziert: 2 Tieren 0,1 DLM, 4 weiteren 0,05 DLM, 12 Tieren 0,03 DLM.

Serienmäßige Ekg-Untersuchungen zeigten bei allen Tieren Veränderungen. Toxindosis, Ablauf und Ausprägung der Kurvenalterationen sowie Überlebenszeit waren eng korreliert. Der Tod folgte nach 0,1 DLM am 2. Tag, nach 0,05 DLM am 3. Tag, 0,03 DLM durchschnittlich am 6. Tag.

- a) Das erste Stadium des diphtherischen Ekg in Gestalt der Erregungsrückbildungsstörung vom Typ des "Innenschichtschadens" war nach 0,1 DLM am 1. Tag, nach 0,05 DLM am 2. Tag, 0,03 DLM am 3. Tag voll ausgeprägt.
- b) 7 Tiere der Gruppe 0,03 DLM erlebten zwischen 5. und 13. Tag eine zweite Phase mit finalen Erregungsleitungsstörungen: 3mal Av-Block, 1 Sa-Block bei vorderwandinfarktähnlichem Bild, 1 Linksblock, 1 bilateraler Schenkelblock, QRS-Verbreiterungen mit seitenwechselnden Typen von diskordanten Kammerkomplexen. Niederspannung war häufig, in der Gruppe 0,03 DLM bereits ab 1. Tag.

- c) Bei allen Tieren war eine zunehmende Sinusbradycardie offensichtlich. Arrhythmien traten selten auf, Extrasystolen vor allem in Gruppe 0,05 DLM ab 1. Tag.

Aufgrund dieser Ekg-Serien sowie der Literaturangaben scheint die Annahme berechtigt, daß der Prozeß der dypnotherischen Herzaffektion in Phasen ablaufe, deren formale und zeitliche Bindungen von der Intoxikationsstärke abhängen. Nahezu pathognomonisch ist die fortschreitende Herabsetzung der Reizbildung und Erregungsleitung. Als metabolisches Äquivalent dieses parasymphicotonen Geschehens sind Acetylcholinanreicherung mit Elektrolytverschiebungen in Betracht zu ziehen. Eine Verzögerung im Erregungsablauf ist letztlich in einem Wandel des Zeitfaktors begründet.

G) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abood, I.G.u.Goldman, E.: The inhibition of phosphorylation during electrical excitation of frog nerves. Amer.J. Physiol. 184(1956), 329-332.
- 2a) Agarwal, S.C.u.Holt, L.B.: Local factors in the pathogenesis of circulatory failure in diphtheria. J.Path.Bact. 77(1959), 381-388.
- 2b) Agarwal, S.C.u.Nasmyth, P.A.: Some peripheral actions of diphtheria toxin. J.Physiol. 147(1959), 511-520.
- 3) Agarwal, S.C., Pryce, D.M.: Experimental diphtheritic paralysis in rats. J.Path. Bact. 78 (1959), 171-177.
- 4) Agarwal, S.C.: Effects of diphtheria toxin on acetylcholine synthesis. J.Path.Bact. 79 (1960), 313-318.
- 5) Ahmed, K., Judah, J.D.u.Gallagher, C.H.: Electron transport system and phosphoproteins of mitochondria. Nature (Lond.) 161(1961), 1309-1310.
- 6) Amenomiva, R.: Über das Atrioventrikularbündel des Herzens bei Diphtherie. Virch.Arch.path.Anat. 202(1910), 107-121.
- 7) Amies, C.R.: The pathogenesis of diphtheria. J.Path.Bact. 67(1954), 25-41.
- 8) Andersen, M.S.: Electrocardiographic studies on diphtheritic myocarditis. Acta med. Scand (Stockh.) 84(1934), 253-312.
- 9) Angelstein, J.: Über die Parallelität zwischen postdiphtherischer Polyneuritis und Myocarditis. Diss.Hamburg 1949.
- 10) Anitschkow, N.: Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung des Granulationsgewebes im Herzmuskel. Virch.Arch.path.Anat. 55 (1913), 373-415.
- 11) Apitz, M.: st Statistische Untersuchungen über Lähmungen und Herzbefund bei Diphtherie. Diss.Hamburg 1936.
- 12) Arnheim, G.: Anatomische Untersuchungen über diphtherische Lähmungen. Arch.f.Kinderheilk. 13 (1891), 461-467.
- 13) Arnold, O.H.: Herz- und Kreislaufstörungen bei Infektionskrankheiten. In: Hdb.d. Inn.Med. Bd. IX/4, 529-577. Springer, Berlin 1960.

- 14) Arsecule-Ratine, S.N.: The effects of diphtheritic toxaemia on blood vessels. J.Path.Bact.85 (1963), 21-33.
- 15) Aschoff, L.: Zur Myocarditisfrage. Verh. dtsh.Ges.Path.8 (1904), 46-53.
- 16) Aschoff, L.u.Tawara, S.: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Fischer, Jena 1906.
- 17) Aschoff, L.: Herz und Herzbeutel. In: Aschoff, L.: Pathologische Anatomie, Bd.2, 1-41. Fischer, Jena 1942.
- 18) Augustin, R.: Chemical, biochemical and immunological advances in allergy, with special reference to pollens and their standardization. Quart.Rev.Allergy 9(1955), 504-560.
- 19) Baginsky, A.: Über die diphtherischen Lähmungen. Arch.f.Kinderheilk.12(1891), 452-461.
- 20) Bamberger, P.u.Never, H.E.: Über das Krankheitsgeschehen bei toxischer Diphtherie. Zschr.f.Kinderheilk. 58(1936), 324-325.
- 21) Bamberger, P.H., Schreier, K., Kretz, W.E.u.Yang, P.R.: Über den Einfluß von Diphtherietoxin auf den Eiweißstoffwechsel. Studien unter Verwendung von C-Lysin bei Meerschweinchen. Z.Kinderheilk.80 (1958), 666-676.
- 22) Bannwarth, A.: Die entzündliche Polyneuritis mit dem Liquorsyndrom von Guillain und Barré (Polyradiculitis) im Rahmen einer biologischen Krankheitsbetrachtung. Arch.Nervenheilk.u.Psychiatr. 115(1943), 566-672.
- 23) Bannwarth, A.: Über Symptomenverbände mit Veränderungen im Liquor cerebrospinalis aus dem Formenkreis der "vegetativen Stigmatisierung": ein Beitrag zur Relationspathologie. Fortschr.Neurol.18(1950), 328-349.

- 24) Bartmann, K. u. Reinert, H.: Das Extremitäten- und Brustwandel-Elektrokardiogramm des nichtnarkotisierten Meerschweinchens. Arch. exp. Path. Pharm. 216 (1952), 258-267.
- 25) Bauer, R. u. Schennetten, F.: Tödliche aufsteigende Lähmungen nach Diphtherie (Bericht über 2 Fälle). Dtsch. med. Wschr. 39 (1943), 702-704.
- 26) Becher, J. u. Feiereis, H.: Klinische und elektrokardiographische Katamnesen diphtherischer Herzmuskelschäden. Med. Klin. 52 (1957), 771-775.
- 27) Beck, G. F.: Zur Klinik der postdiphtherischen Polyneuritis. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 158 (1947), 53-85.
- 28) Beer, A.: Vorhofflattern nach Diphtherie. Jb. Kinderheilk. 14 (1937), 207-214.
- 29) Beer, A.: Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen Herzbeschädigung. Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk. 59 (1940), 339-381.
- 30) Beer, A.: Über diphtherische Nervenschädigung. Erg. Inn. Med. 60 (1941), 657-687.
- 31) Begg, N. D.: Diphtheritic myocarditis. Lancet 232 (1937), 857-860.
- 32) Behr, W.: Über zeitlichen Beginn und Dauer des diphtherischen Herzschadens. Z. Kreislaufforsch. 23 (1935), 793-804.
- 33) Behr, W.: Die Diphtherie-Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung. Erg. Inn. Med. 52 (1937), 160-235.
- 34) Behr, W.: Die maligne Diphtherie und ihre Behandlung. Vorträge aus d. prakt. Med. 13 (1942).
- 35) Belaya, N. K.: Clinical picture of diphtherial paralysis (russ.) Pediatriya 1 (1957), 41-44. Ref: Abstracts of Sov. med. 2 (1958), 1066.
- 36) Berblinger, W.: Herzveränderungen bei Diphtherie. Mü. med. Wschr. 60 (1913), 50.
- 37) Berblinger, W.: Die Blutungen im Atrioventrikulärsystem. Zbl. Herz- u. Gef. Krkhen. 8 (1916), 135.

- 38) Bernstein, J.: Elektrobiologie. Braunschweig 1912.
- 39) Best, Ch. H. u. Taylor, N. B.: The physiological basis of medical practice. Baltimore 1961.
- 40) Betzendahl, W.: Die Verteilung der Diphtherieschäden auf das Nervensystem. Arch. f. Psychiatr. 186 (1951), 214-224.
- 41) Biggart, J. H.: Pathology of the nervous system. Livingstone Ltd., Edinburgh-London 1961.
- 42) Bing, R. J.: Disturbance in myocardial metabolism. Bibl. card. (Basel) 6 (1956), 52-64.
- 43) Bing, R. J.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete des Herzmuskelstoffwechsels. In: Hauss, W. H. u. Losse, H.: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. 1. Symposion an d. Med. Univ. Klinik Münster, 31-50, Thieme, Stuttgart 1959.
- 44) Birch-Hirschfeld: Jb. Ges. Natur- u. Heilk. 9 (1879), 26.
- 45) Birkmeyer, W. u. Winkler, W.: Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörungen. Springer, Wien 1951.
- 46) Blumberger, K. J.: Myocardstoffwechselstörungen. Med. Mschr. 11 (1957), 273-276.
- 47) Bodechtel, G.: Über die Wandelbarkeit innerer Krankheiten. Lehmann, München 1954.
- 48) Bodechtel, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, Thieme, Stuttgart 1958.
- 49) Böhme, A.: Diskussionsbemerkungen zu Hopmann, R.: Voraussage und Abwendung diphtherischer Herzstörungen. Mü. med. Wschr. 15 (1936), 624.
- 50) Bohnenkamp, H. u. Klenzig, H.: Der Kreislauf. In: Heilmeyer, L.: Lb. d. path. Physiologie. 165-250, Thieme, Stuttgart 1960.
- 51) Bokay, J.: Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. inn. Med. und Kinderheilk. 42 (1932), 463-634.
- 52) Bolt, W.: Vorhofflattern bei toxischer Diphtherie. Z. Kreisl. Forsch. 32 (1940), 345-354.

- 53) Böttcher, P.: Über die klinische Verwendbarkeit von Nadelelektroden (Straub) bei der Elektrokardiographie. *Klin. Wschr.* 2 (1923), 1357-1358.
- 54) Bottone, E., Checucci, A. u. Ferretti, O.: Risultati di indagini elettromiografiche clinicosperimentali nel corso di alcune alterazioni del secondo motoneurone. *Minerva pediat.* 12 (1960), 283-286.
- 55) Bottone, E., Checucci, A. u. Ferretti, O.: Indagini elettromiografiche nelle fasi precoci della difterite. *Minerva pediat.* 12 (1960), 1085-1089.
- 56) Bover, N. H. u. Weinstein, L.: Diphtheritic myocarditis. *New England J. Med.* 239 (1948), 913-919.
- 57) Brattgard, S. O., Edström, J. E. u. Hvdén, H.: in: Richter, D.: Metabolism of the nervous system. (425) Pergamon Press, Lond. 1957.
- 58) Brattgard, S. O., Edström, J. E. u. Hvdén, H.: The chemical changes in regenerating neurons. *J. Neurochem.* 1 (1957), 316-325.
- 59) Bretonneau, P. F.: Sur les moyens de prévenir le développement et les progrès de la diphtérie. *Arch. gén. Méd.* 5 (1855), 1-6 (1855), 256.
- 60) Bretonneau, P. F.: Des inflammations spéciales du tissu muqueux et en particulier de la diphtérie etc. Paris 1826. Übers. v. Nülle, M.: Die Diphtherie. Springer, Berlin 1927.
- 61) Brücke, E. Th. v.: Die Bewegung der Körpersäfte. In: Winterstein, H.: *Hdb. vergl. Physiol.* Bd. 1, 827-1108, Fischer, Jena 1925.
- 62) Buchanan, F.: The frequency of the heart-beat and the form of the electrocardiogram in birds. Note on the electrocardiogram, frequency of heart-beat and respiratory exchange in reptiles. *J. Physiol.* 38 (1909), LXII-LXVI, 39 (1909), XXV-XXVII.
- 63) Buchborn, E.: Neurologische und kardiale Komplikationen bei der Diphtherie der Erwachsenen. Diss. Frankfurt 1948.

- 64) Büchner, F.: Morphologische Befunde und Elektrokardiogramme bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. In: Klepzig, H.: Funktionsdiagnostik des Herzens. 5. Freib. Symposium, 4-12, Springer 1960.
- 65) Büchner, F.: Die Pathologie des Herzens. In: Büchner, F.: Spez. Pathologie, Urban-Schwarzenberg 1965.
- 66) Burckhardt, E. A., Eggleston, C. u. Smith, L. W.: Electrocardiographic changes in toxic diphtheria. Amer. J. med. Sci. 195 (1938), 301-313.
- 67) Bürger, M.: Über Herzfleischveränderungen bei Diphtherie. Mitteilg. aus d. Hamb. Staatskrankenanstalten XII. (1911), 1 ff.
- 68) Buhl, L.: Einiges über Diphtherie. Zschr. Biol. 3 (1867), 342-369.
- 69) Burn, J. H.: Functions of autonomic transmitters. Baltimore 1956.
- 70) Cannon, W. B.: The wisdom of the body. Norton, New York 1939.
- 71) Cavanagh, J. B. u. Jacobs, J. M.: Some quantitative aspects of diphtheritic neuropathy. Brit. J. exp. Path. 45 (1964), 309-322.
- 72) Charcot, J. M. u. Vulpian, E. F. A.: Note sur l'état des muscles et de nerfs du voile du palais dans un cas d'angine diphtérique. C. R. Soc. Biol. 14 (1862), 173 ff.
- 73) Chiari, H.: Zur Frage der Diphtherieendocarditis. Zbl. allg. Path. u. path. Anat. 58 (1933), 193-198.
- 74) Chiari, H.: Über Myocarditis. Wien. klin. Wschr. 46 (1933), 1137-1140.
- 75) Chiari, H.: Zur Frage des Übertretens der Diphtheriebazillen in die Blutbahn und ihre Ansiedlung in inneren Organen. 48 (1935), 685-686.
- 76) Chiari, H.: Pathologische Anatomie. In: Hamburger, F.: Die Diphtherie. 62-81 (Urban-Schwarzenberg) Berlin-Wien 1937.

- 77) Chiari, O.: Spezifische Komplikationen und Nachkrankheiten. In: Die Diphtherie, hsg.v.Hamburger, F. 167, Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1937.
- 78) Clara, M.: Das Nervensystem des Menschen. Barth, Leipzig 1959.
- 79) Clauberg, K.W.: Diphtherieprobleme unter besonderer Berücksichtigung der aktiven Schutzimpfung. Mü.med.Wschr.19 (1942), 418-423.
- 80) Collier, R.J., Pappenheimer, A.M.: Studies on the mode of action of diphtheria toxin: I. Phosphorylated intermediates in normal and intoxicated HeLa cells. J.exp. Med. 120 (1964), 1007-1018.
- 81) Collier, R.J. u. Pappenheimer, A.M.: Studies on the mode of action of diphtheria toxin: II. Effect of toxin on the amino acid incorporation in cell-free systems. J.exp. Med. 120 (1964), 1019-1039.
- 82) Colonnello, F.: Istogenesi formale e patogenesi generale delle paralisi difteriche. Giorn. Mal. infett. e parassit. 5 (1953), 239-249.
- 83) Cornil, L., Giraud-Costa, E. u. Poursines, Y.: L'électrocardiogramme du cobaye normal. Compt. rend. soc. biol (Paris), 112 (1933), 1336-1338.
- 84) Curatolo, D. u. Possi, G.: Le transaminasi glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica nella difterite. Gazz. int. med. Chir. 44 (1959), 1727.
- 85) Czickeli, H.: Beitrag zur heutigen Behandlung der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der Kortikosteroide. Mü.med.Wschr. 103 (1961), 426-427.
- 86) Déjérine, J.: Recherches expérimentales sur les altérations du système nerveux dans la paralysie diphtérique. Arch. physiol. norm. 5 (1878), 107 ff.
- 87) Demme, H.: Liquordiagnostik, Lehmann, München 1935.
- 88) Demme, H.: Liquor. Fortschr. Neurol. Psychiat. u. Grenzgeb. 21 (1953), 455-510.
- 89) Demme, H.: Infektionskrankheiten und Nervensystem. In: Klinik der Gegenwart III (1956), 551-568.
- 90) Dennig, H.: Ib. der Inn. Med. Thieme, Stuttgart 1964.
- 91) Deutsch, J. u. Rissmann, E.: Zur heutigen Behandlung der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der Kortikosteroide. Mü. med. Wschr. 102 (1960), 2406-2409.

- 92) Dieckhoff, J.: Leberfunktion bei experimenteller Diphtherieintoxikation. Zschr. exp. Med. 100 (1937), 654-660.
- 93) Dieckhoff, J.: Über die Ursache des Kollapses bei Diphtherie-, Scharlach- und Ruhrerkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 90 (1942), 193-203.
- 94) Dieckhoff, J.: Histamin und Acetylcholin im Blut und Liquor bei toxischen Krankheitszuständen (Diphtherie-Scharlach-Dysenterie). Arch. Kinderheilk. 138 (1949), 49-59.
- 95) Dieckhoff, J.: Über die Pathogenese und Therapie toxischer Krankheitszustände. Mschr. Kinderheilk. 98 (1950), 63-66.
- 96) Döring, G.: Zur Polyneuritislehre, insbesondere zur Entstehung der morphologischen Befunde. Fortschr. Neurol. 18 (1950), 283-327.
- 97) Donald, W. I.: Conduction in muscle afferent fibers during experimental demyelination in cat nerve. Acta Neuropath. 1 (1961), 425-432.
- 98) Donnerstag: Herzveränderungen nach Diphtherie. Virch. Arch. path. Anat. 287 (1933), 421-428.
- 99) Dreyer, G. u. Madsen, Th.: Über die Immunisierung mit den Toxonen des Diphtheriegiftes. Zschr. Hyg. 37 (1901), 250-267.
- 100) Drögemeier, G.: Untersuchungen über die Epidemiologie der Diphtherie und die Bedeutung der Dauerausscheider. Diss. Kiel 1959.
- 101) Duensing, F.: Der Einfluß von Acetylcholin und Prostigmin auf die elektrische Erregbarkeit denervierter Muskeln des Menschen. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 158 (1948), 95-106.
- 102) Düsterwald, W.: Beitrag zur experimentellen diphtherischen Polyneuritis. Diss. München 1952.
- 103) Durante, G.: Anatomie pathologique des muscles. In: Manuel d'histologie pathologique, hsg. v. Cornil et Ranvier, Paris 1902.
- 104) Ederle, W.: Liquorveränderungen bei postdiphtherischen, anderen neuroadiculitischen und polyneuritischen Krankheitsbilder. Nervenarzt 15 (1942), 334-341.
- 105) Ederle, W.: Allergie und Nervensystem. Beih. med. Mschr. Stuttgart 1947.

- 106) Edström, J. E.: The content and the concentration of ribonucleic acid in motor anterior horn cells from the rabbit. J. Neurochem. 1 (1956), 159-165.
- 106a) Eichbaum, F. W. u. Campana, C. L.: Cardiotropic effect of intracerebral injections of diphtheria toxin. Zschr. Kreislforsch. 54 (1965), 956-962.
- 107) Ehrlich, P.: Über die Constitution des Diphtheriegiftes. Dtsch. med. Wschr. 24 (1898), 597-600.
- 108) Ehrlich, P.: Toxin und Antitoxin. Mü. med. Wschr. 50 (1903), 1328-1432.
- 109) Eppinger, H.: Die toxische Myolyse des Herzens bei Diphtheritis. Dtsch. med. Wschr. 29 (1903), 257-259 und: 185-289.
- 110) Eppinger, H.: Die Permeabilitätspathologie. Springer, Wien 1949.
- 111) Epstein, E.: Beitrag zur Theorie der Permeabilitätspathologie und Therapie. In: Festschr. Otto Plötzl 182-187, 1949.
- 112) Fahr, Th.: Beiträge zur Diphtheriefrage. Virch. Arch. path. Anat. 221 (1916), 38-66.
- 113) Feer, E.: Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei Diphtherielähmungen. Dtsch. med. Wschr. 36 (1910), 967.
- 114) Feiner, R. R.: Experimental diphtheritic paralysis. J. Immunol. 42 (1941), 273-289.
- 115) Fischer, W.: Einiges über Diphtherie. Dtsch. Ges. Wesen 1 (1946), 140-143.
- 116) Fisher, C. M. u. Adams, R. D.: Symposium on peripheral neuropathies, diphtheritic polyneuritis. Pathological study. J. Neuropath. exp. Neurol. 15 (1956), 243-268.
- 117) Fižel, A., Barta, E. u. Fiželova, A.: Studium einiger metabolischer Prozesse des versagenden Herzens im Experiment: I. Veränderungen des Acetylcholinstoffwechsels nach Schädigung des Herzens durch Diphtherietoxin. Zschr. Kreislforsch. 50 (1961), 862-870.
- 118) Fižel, A., Barta, E. u. Fiželova, A.: Studium einiger metabolischer Prozesse des versagenden Herzens im Experiment: II. Veränderungen einiger, an der Synthese des Acetylcholin beteiligter Komponenten nach Schädigung des Herzens durch Diphtherietoxin. Zschr. Kreislforsch. 50 (1961), 870-873.

- 119) Fižel, A., Barta, E. u. Fiželova, A.: Studium einiger metabolischer Prozesse des versagenden Herzens im Experiment. III. Veränderungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels im Herzen nach Schädigung durch Diphtherietoxin. Zschr. Kreislforsch. 50 (1961), 873-877.
- 120) Fižel, A. u. Fiželova, A.: Studium einiger metabolischer Prozesse des versagenden Herzens im Experiment. IV. Der Dynamismus der Veränderungen der Herzgröße, des Ekg, des Acetylcholin-Cholinesterase-Systems und Glykogens im Verlauf der Verabreichung von Diphtherietoxin. Zschr. Kreislforsch. 53 (1964), 630-640.
- 121) Fižel, A. u. Fiželova, A.: Studium einiger metabolischer Prozesse des versagenden Herzens im Experiment. V. Dynamische Verfolgung der Änderung im Wasser- und Elektrolytstoffwechsel bei Verabreichung von Diphtherietoxin. Zschr. Kreislforsch. 53 (1964), 641-647.
- 122) Förster, W. u. Frank, H. J.: Über Veränderungen des Natrium- und Kaliumgehaltes in den einzelnen Herzabschnitten nach Schädigung mit Chinin und Diphtherietoxin sowie Behandlung mit α -Strophantin in vivo, Acta biol. med. German. 13 (1964), 558-573.
- 123) Fraenkel, E.: Sitzung: Demonstration farbiger Mikrophotogramme von Herzfleischerkrankungen bei Diphtherie. Mü. med. Wschr. 58 (1911), 223.
- 124) Frank, H.: Der Ablauf der elektrokardiographischen Störungen bei Diphtherie und deren Behandlung. Dtsch. Arch. klin. Med. 179 (1936), 433-455.
- 125) Frantzen, H.: Über die elektrische Untersuchung der sensiblen und insbesondere die sensible Chronaxie im Verlauf der postdiphtherischen Polyneuritis. Diss. Hamburg 1950.
- 126) Freeman, V. J.: Studies on virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J. Bact. 61 (1951), 675-688.
- 127) Freeman, C. J. u. Morse, I. U.: Further observations on the change of virulence of bacteriophage-infected avirulent strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J. Bact. 64 (1952), 407-414.
- 128) Frey, L.: Über eigenartige Beziehungen zwischen "alternierendem Schenkelblock" und Extrasystolen bei maligner Diphtherie. Zschr. Kreislforsch. 28 (1936), 73-81.

- 129) Frick, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der zentralen Genese der Diphtherie. Dtsch.Zschr.Nervenheilk. 160 (1949), 237-250.
- 130) Frick, E.: Zur Ätiologie und Pathogenese der diphtherischen Polyneuritis. Zbl. ges.Neur.Psychiat. 108 (1950), 325.
- 131) Frick, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen über eine tuberkulös-allergische Myocarditis. Zschr.exp.Med. 117 (1951), 393-404.
- 132) Frick, E. u. Lamp'1, F.: Über den Einfluß der Hypophysektomie auf den Verlauf der experimentellen Diphtherieintoxikation beim Meerschweinchen. Zschr.exp.Med. 118 (1952), 274-289.
- 133) Frick, E. u. Frick-Lamp'1, F.: Untersuchungen zur Pathogenese der diphtherischen Polyneuritis an hypophysenlosen Meerschweinchen. Zschr.exp.Med. 124 (1954), 229-235.
- 134) Friedberg, Ch.: Erkrankungen des Herzens. Thieme, Stuttgart 1959.
- 135) Friedemann, U. u. Elkeles, A.: Über die Permeabilität der Blut- und Hirnschranke für Bakterien- gifte. Experimentelle Untersuchungen über die Diphtherievergiftung. Zschr. exp.Med. 74 (1930), 293-319.
- 136) Frobisher, M., Parsons, E. u. Udyke, E.: Correlation of laboratory and clinical evidence of Corynebacterium diphtheriae. Amer.J.Pub. Health 37 (1947), 543-548.
- 137) Fulton, J. F.: Physiology of the nervous system. Oxford Univ. Press, New York 1947.
- 138) Gabrielyan, M. J. u. Sal'kova, A. D.: Diphtheritic lesions of the nervous system; records of the nervous disease Clinic of the Samarkand medical Institute. Med.Zh.Uz. 10 (1958), 18-20 (russ.), Ref.: Abstracts of Sov.med. 4 (1960), 511.
- 139) Gaskill, H. S.: Neurologic complications of diphtheritic neuritis. Arch.Neurol.Psychiat (Chicago) 58 (1947), 639 und: Discussion: s. 641.
- 140) Gastrow, M.: Die Biochemie des Nervensystems. Berichte des Osteuropa-Instituts an d.Freien Univ.Berlin Heft 26, Berlin 1956.

- 141) Gaunt, R. u. Chart, J. J.: Mineralocorticoid action of adrenocortical hormones. In: Hdb. exp. Pharmak. Ergänzungswerk. Hsg. v. Richter, O., O. Parah. XIV/1, 1967, 544-570.
- 142) Gaupp, R. jr.: Zur Pathogenese und Prophylaxe der postdiphtherischen Polyneuritis. Nervenarzt 20 (1949), 227-229.
- 143) Gegenbauer, V.: Epidemiologie und Statistik. In: Die Diphtherie. Hsg. v. Hamburger, F. 3-12, Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1937.
- 144) Giacobini, E.: The distribution and localization of cholinesterases in nerve cells. (Diss). Acta Physiol. Scand. Vol. 4-5, Suppl. 156 (Stockh.) 1959.
- 145) Gins, H. A.: Diphtherie. In: Hdb. path. Mikroorg. Hsg. v. Kollé, Kraus, Uhlenhuth. V. 959, 1929.
- 146) Glaser, J.: Zur Histologie und Pathogenese der Diphtherielähmungen. Zschr. Neurol. Psychiat. 164 (1939) 707-721.
- 147) Globus, J. H.: Über symptomatische Chorea bei Diphtherie. Zschr. Neurol. 85 (1923), 414-423.
- 148) Gönczy, J. u. Györgyi, G.: Elektrokardiographisch nachweisbare Schädigungen des Myocardiums nach Diphtherie. Zschr. exp. Med. 63 (1928), 125-129.
- 149) Gombault, M.: Contribution à l'étude anatomique de la névrite parenchymateuse subaiguë et chronique névrite segmentaire périaxiale. Arch. Neurol. (Paris) 1 (1881/82), 11-38.
- 150) Gore, I.: Myocardial changes in fatal diphtheria. Amer. J. med. Sc. 215 (1948), 257-266.
- 151) Gorizontov, P. D.: Dostizheniya kardiologii. Moskau 1959.
- 152) Greenfield, J. G.: Neuropathology. Chapter 12, 583-615, Edward-Arnold, Ltd., London 1958.
- 153) Groman, N. B.: The relation of bacteriophage to the change of Corynebacterium diphtheriae from avirulence to virulence. Science 117 (1953), 297-299.
- 154) Groman, N. B.: Evidence for the induced nature of the change from nontoxigenicity to toxigenicity in Corynebacterium diphtheriae as a result of exposure to specific bacteriophage. J. Bact. 66 (1953), 184-191.

- 155) Gruber, U.F.: Sofortmaßnahmen bei Schockpatienten. Ftschr.d.Med. 7 (1965), 293-297.
- 156) Grumbach, A.: Die Diphtherie. In: Die Infektionskrankheiten und ihre Erreger, Hsg.v. Grumbach, A., Kikuth W. 674-710. Thieme, Stuttgart 1958.
- 157) Grundmann, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkungen experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. Beitr. Path.Anat. 111 (1950), 36-76.
- 158) Grundmann, E.: Allgemeine Cytologie. Thieme, Stuttgart 1964.
- 159) Grunke, W.: Die Reizleitungsstörungen des Herzens bei Diphtherie. Zschr.klin.Med. 120 (1932), 40-94.
- 160) Grunke, W., Schumann, H.: Über die Verminderung des Glykogens im Herzen diphtherievergifteter Tiere. Zschr.exp.Med. 103 (1938), 117-128.
- 161) Günther, G.W.: Die Diphtherie des Menschen unter dem Gesichtswinkel einer Pathologie des protrahierten Kollapses. Frankf.Z. Path. 53, (1940), 550-587.
- 162) Gukelberger, M.: Neue experimentelle Arbeiten über Beginn und Ausbreitung der diphtherischen Schädigung des Herzmuskels. Zschr.exp.Med. 97 (1936), 749-755.
- 163) Gukelberger, M.: Experimentelle Untersuchungen über Beginn und Ausbreitung der Myocarditis diphtherica. Helv.med.Acta 3 (1936), 887-889.
- 164) Gukelberger, M.: Weitere Untersuchungen über Beginn und Ausbreitung der diphtherischen Schädigung des Herzmuskels. Zschr. exp.Med. 100 (1937), 294-305.
- 165) Gukelberger, M.: Über die durch Dicktoxin experimentell erzeugte Myocarditis. Helv.med.Acta 8 (1941), 812-815.
- 166) Gutman, E.u.Holubar, J.: The degeneration of peripheral nerve fibers. J. Neurol.Neurosurg.Psychiat. 13 (1950), 89-105.
- 167) Haas, J.: Die Physiologie der Nervenzelle. Borntraeger, Berlin 1962.
- 168) Hammerschmidt, J.: Über Gruppenbildung bei den Diphtheriebazillen. Dtsch.med.Wschr. 50 (1924), 1831.
- 169) Hammerschmidt, J.: Der Erreger. In: Die Diphtherie. Hsg. v. Hamburger, F. 12-24. Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1937.

- 170) Hanseemann, D.: Ausgedehnte Lähmungen nach Diphtherie. An sich selbst beobachtet. Virch. Arch. path. Anat. 115 (1889), 534-547.
- 171) Hansen, F.: Kritisches zur Klinik und Therapie postdiphtherischer Lähmungen. Klin. Wschr. 18 (1939), 877-882.
- 172) Hansen, K. u. Rech, W.: Über humorale Herznervenwirkung. Zschr. Biolog. 92 (1932), 191-201.
- 173) Harrington, A. F.: Contribution to the physiology of the cardiac nerves in the guinea-pig. Amer. J. Physiol. 1 (1898), 383.
- 174) Hartl, K. u. Richter, W.: Erkennung und Vorhersage des diphtherischen Kreislaufschadens durch die Herzstromkurve. Dtsch. Arch. klin. Med. 175 (1933), 320-344.
- 175) Hasselbach, W.: Über die kontraktilen Strukturen des Herzmuskels. In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. Hsg. v. Hauss, W. H., H. Losse, 1. Symposion an d. med. Univ. Klinik Münster, 22-30, Thieme, Stuttgart 1959.
- 176) Hechst, B.: Über pathologisch-anatomische Veränderungen im Nervensystem bei postdiphtherischen Nervenerkrankungen. Arch. Psychiat. 101 (1933), 1-18.
- 177) Hecht, A. F. u. Zederbauer, G.: Elektrokardiographie. In: Die Diphtherie. Hsg. v. Hamburger, F. Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1937.
- 178) Hegglin, R.: Die Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz, Basel 1947.
- 179) Heinecker, R.: EKG-Fiebel. Thieme, Stuttgart 1962.
- 180) Heinecker, R.: Herz- und Gefäßsystem. In: Klinische Physiologie und Pathologie. Hsg. v. Hoff, F. Thieme, Stuttgart 1962.
- 181) Heinen, W. u. Steingass, G.: Beurteilung und Behandlung von Kaliummangel und Kaliumvergiftung in der ambulanten Praxis. Therapiewoche 15 (1965), 387-390.
- 182) Heinlein, H.: Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Virch. Arch. path. Anat. 296 (1936), 448-464.
- 183) Heinlein, H.; Korth, J. u. Flacke, W.: Die Pathogenese der Organschädigung bei experimenteller Diphtherie. Zschr. exp. Med. 123 (1954), 511-522.

- 184) Heller, A.: Über die Regeneration des Herzmuskels. Beitr.path.Anat. 57 (1914), 223-231.
- 185) Hertz, M. u. Thvgesen, P.: Postdiphtheritic nervous complications, and a comparison between polyradiculitis of diphtheritic origin and that due to other causes. Acta Psychiatr. Neurol. Suppl. 44 (Kopenh.) (1947), 3-66.
- 186) Hertz, M. u. Thvgesen, P.: Nervous complications in diphtheria. Acta med. Scand. Suppl. 206, 130 (1948), 511-564.
- 187) Hess, A. u. Lansing, A.: The fine structure of peripheral nerve fibers. Anat. rec. 117 (1953), 175-199.
- 188) Hild, W.: Myelogenesis in cultures of mammalian central nervous tissue. Zschr. Zellforsch. 46 (1957), 71-95.
- 189) Hinsbergh, W. Cn. M.: Over toxische en niet-toxische Diphtherie, vooral in verband met beschadiging van de hartspeer. Diss. Utrecht 1953.
- 190) Hochrein, M. u. Schiecher, J.: Diagnostik und Therapie der Blutdruckanomalien. Klinik der Gegenwart. I (1956), 269-320.
- 191) Hoeft, J. u. Holst-Berg, A.: Persistent diphtheritic heart disorders: A follow-up investigation. Acta Med. Scand. 145 (1953), 393-405.
- 192) Höring, F. O.: Die Inkubationszeit. Dtsch. med. Wschr. 47 (1943), 799-803.
- 193) Höring, F. O.: Infektionskrankheiten und Allergie. In: Allergie. Hsg. v. Hansen, K. 1020. Thieme, Stuttgart 1958.
- 194) Höring, F. O.: Klinische Infektionslehre. Springer 1962.
- 195) Hoff, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie. Thieme, Stuttgart 1952.
- 196) Hoff, F.: Vegetatives Nervensystem. In: Lb. d. spez. path. Anat. Hsg. v. Heilmeyer, L. 615-657. Stuttgart 1960.
- 197) Holland, W. C. u. Sekul, A. A.: Role of anions in the fibrillatory process. Amer. J. Physiol. 198 (1960), 841-843.
- 198) Holland, W. C.: Distribution of Natrium and Kalium in various regions of isolated rabbit atria. Amer. J. Physiol. 198 (1960), 1223-1224.
- 199) Hollwachs, W.: Über die Myocarditis bei der Diphtherie. Arch. klin. Med. 64 (1899), 770-782.

- 200) Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie. Thieme, Stuttgart 1961.
- 201) Horn, J.: Über die Ursachen der postdiphtherischen Lähmungen. Diss. Tübingen 1945.
- 202) Hottinger, A.: Über die maligne sog. toxische Diphtherie. Karger, Berlin 1932.
- 203) Hottinger, A.: Die Diphtherie. In: Hdb. d. Inn. Med. I/1, 1249, Springer, Berlin 1952.
- 204) Hotzen, A.: Über Verfettung der quergestreiften Muskulatur, insbesondere bei Diphtherie. Zieg. Beitr. Path. u. path. Anat. 60 (1915), 485-511.
- 205) Hubensack, E.: Über Veränderungen der Herzstromkurve bei Diphtherie. Zschr. Kreisforsch. 29 (1937), 434-443.
- 206) Hübschmann, P.: Über Myocarditis und andere pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Diphtherie. Mü. med. Wschr. 64 (1917), 73-76.
- 207) Hüther, W.: Zur Frage der augenblicklichen Immunitätslage bei Kindern gegenüber der Diphtherie. Mü. med. Wschr. 105 (1963), 830-836.
- 208) Huguenin: Rév. Méd. 8 (1888), 798.
- 209) Huxley, A.F., Stämpfli, R.: Direct determination of membrane resting potential and action potential in single myelinated nerve fibers. J. Physiol. 112 (1951), 476-495.
- 210) Huxley, A.F.: In: Ion transport across membranes. Hsg. v. Clarke, H. 23. Academic Press, New York 1954.
- 211) Hydén, H.: Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. Acta physiol. Scand. 6, Suppl. 17 (1943), 1-136.
- 212) Jacobs, R.: Über seelische Veränderungen als Frühzeichen postdiphtherischer Lähmungen im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 136 (1949), 112-116.
- 213) Jakovleva, J.: Diphtheriepolyneuritis nach (versehentlicher) Einspritzung von Diphtherietoxin. Vrač Delo. 10 (1927), 179. Ref.: Zbl. Neurol. Psychiat. 47 (1927) 203.
- 214) Jakubowicz, A.: Über Veränderungen des Zentralnervensystems bei Scharlach und Diphtherie. Arb. neur. Inst. Wien 34 (1932), 136-220.

- 215) Jasinski, B. u. Grauwiler, J.: Veränderungen im Elektrokardiogramm des Meerschweinchens während der Barbituratnarkose. *Cardiologia* 37 (1960), 23-32.
- 216) Judah, J. D.: Phosphoproteins and mitochondria and cell water. *Nature (Lond.)* 187 (1960), 506-507.
- 217) Jung, R.: Die Tätigkeit des Nervensystems. In: *Hdb. d. Inn. Med. V/1*, 1-160, Springer 1953.
- 218) Jung, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In: *Hdb. d. Inn. Med. V/1*, 1208-1418, Springer 1953.
- 219) Kabelitz, H. J.: Das Ekg bei Störungen im Kaliumhaushalt. *Mat. med. Nordmark XV/8* (1963), 288-306.
- 220) Kaeser, H. F.: Funktionsprüfungen peripherer Nerven bei experimentellen Polyneuritiden und bei der Waller'schen Degeneration. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.* 183 (1962), 268-304.
- 221) Kaeser, H. F.: Die experimentelle diphtherische Polyneuritis. Zum Problem der Erregungsleitungsstörungen bei der Neuritis. *Bibl. psychiat. et neurol. Fasc. 120, 114*. Karger, Basel 1963.
- 222) Kaeser, H. F.: Über den Wirkungsmechanismus von ACTH und Cortison beim Guillain-Barré-Syndrom. *De Medicina tuenda* 1, 1 (1964), 22-25.
- 223) Kalm, H. u. Seitz, D.: Gefäßfaktor und Polyneuropathie. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.* 179 (1959), 323-332.
- 224) Kato, J. u. Pappenheimer, A. M., jr.: An early effect of diphtheria toxin on the metabolism of mammalian cells growing in culture. *J. exp. Med.* 112 (1960), 329-349.
- 225) Katz, O.: Beitrag zur Lehre von der diphtherischen Lähmung. *Arch. Kinderheilk.* 23 (1897), 68-119.
- 226) Kauffmann, H.: Myocardschäden bei Diphtherie mit spezieller Berücksichtigung des Elektrokardiogramms. *Diss. Berlin* 1941.
- 227) Keller, R.: Funktionelle Bedeutung der Gewebsmastzellen. *Schweiz. med. Wschr.* 88 (1962), 1638-1641.
- 228) Keppel, C.: Über die Bedeutung der Elektrokardiographie für die Beurteilung von Diphtheriekranken. *Jb. Kinderheilk.* 147 (1936), 171-206.

- 229) Kersting, G.: Zur formalen Pathogenese der experimentellen Polyneuritis. Zbl. allg. Path. u. path. Anat. 99 (1959) 215. Ref: Sitzungsbericht Arbeitsgemeinschaft nordrhein-westf. Pathologen.
- 230) Kienle, F.: Diphtherische Herzkomplicationen. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1947.
- 231) Kienle, F.: Praktische Elektrokardiographie. Thieme, Stuttgart 1950.
- 232) Kiss, P. v.: Über die Herzstörungen während und nach der Diphtherie. Acta paediatr. (Stockh.) 16 (1933), 414-423.
- 233) Klaus, D.: Diagnostik und Therapie von Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt. Mat. med. Nordmark XVII/9, (1965), 377-393.
- 234) Klepzig, H. u. Reindell, H.: Die Bedeutung des Ekg für die Funktionsdiagnostik des Herzens. In: Die Funktionsdiagnostik des Herzens. Hsg. v. Klepzig, H. 5. Freibg. Symposion. 37-49, Springer 1958.
- 235) Köhn, K. u. Jansen, H. H.: Die Diphtherie. In: Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder. Hsg. v. Doerr, W. 65-71, Springer 1957.
- 236) Kölliker, A. u. Müller, H.: Nachweis der negativen Schwankung am natürlich sich kontrahierenden Muskel. Verh. physikal. med. Ges. Würzburg 6 (1865), 528.
- 237) Kohrt, K. H.: Über die Chronaxie des Gaumensegels im Verlauf der postdiphtherischen Polyneuritis. Diss. Hamburg 1950.
- 238) Kolle, K., Schaltenbrand, G. u. Töbel, Fr.: Zur Frage der infektiösen Polyneuritis. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 167 (1952), 215-236.
- 239) Korth, C.: Klinische Elektrokardiographie. München 1957.
- 240) Kratzeisen, E.: Allgemeine Herzvergrößerung nach Diphtherie. Zbl. Herz- u. Gef. Krankheiten. 12 (1920), 185-189.
- 241) Krech, U.: Neutralisationsversuche der akuten klassischen und neurotoxischen Wirkung des Diphtherietoxins. Zschr. Immun. Forsch. u. exp. Ther. 107 (1950), 333.
- 242) Krücke, W.: Die mucoiden Degeneration der peripheren Nerven. Virch. Arch. path. Anat. 304 (1939), 442-463.
- 243) Krücke, W.: Ödem und seröse Entzündung im peripheren Nerven. Virch. Arch. path. Anat. 308 (1942), 1-13.

- 244) Krücke, W.: Erkrankungen des peripheren Nervensystems. In: Hdb.d.spez.path.Anat. Hsg.v.Lubarsch, O., Henke, F., Rössle, R. 13, 1, Springer 1955.
- 245) Krücke, W.: Die Erkrankungen der peripheren Nerven. In: Lb.d.spez.path.Anat.III/2, Hsg.v.Staemmler, M. 750-783, de Gruyter, Berlin 1961.
- 246) Kundratitz, K.: Die Infektionserkrankungen des Kindesalters und ihre Behandlung. Wien. klin.W.: 63 (1951), 951-957.
- 247) Kuschke, H.J.: Herz und Sympathicus. Mat.med.Nordmark 4-5, (1965), 147-158.
- 248) Labadie-Lagrave: Des complications cardiaques du croup et de la diphtérie. Thèse de Paris 1873.
- 249) Labhart, A.: Die Bedeutung des Adaptationssyndroms für die Klinik. Rgsbg.Jb.f. ärztl.Fortbildg.7 (1959) 140-146.
- 250) Lamprecht, W.u.Hockerts, Th.: Die Energieverhältnisse des suffizienten und insuffizienten Herzens. In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. Hsg.v.Hauss, W.H.u.Losse, H. 1. Symposion an.d.med. Univ.Klinik Münster, 75-100, Thieme, Stuttgart 1959.
- 251) Lapique, L.: L'excitabilité en fonction du temps. Sa chronaxie, sa signification et sa mesure. Paris 1926.
- 252) Ledbetter, M.K., Cannon, A.B.u.Costa, A.F.: The electrocardiogram in diphtheritic myocarditis. Amer.Heart J.68 (1964), 599-611.
- 253) Leiber, R.: Zur Altersbiologie des akuten Rheumatismus. Ärztl.Wschr.7 (1952), 3-7.
- 254) Lemmerz, H., Schmidt, R.u.Kranemann, J.: Die Deutung des Ekg. Karlsruhe 1964.
- 255) Lennox, E.S.u.Kaplan, A.S.: Action of diphtheria toxin on (mammalian) cells cultivated in vitro. Proc.soc.exp.Biol.and medic.95 (1957), 700-702.
- 256) Lenzi, F.u.Caniggia, A.: Gli elettroliti nella funzione contrattile del miocardiogramma. Ed.Recordati Correggio 1952.
- 257) Lenzi, F.u.Caniggia, A.: Biochemie des Myocards und ihre patho-physiologischen und klinischen Auswirkungen: die Elektrolyte. Schweiz.med.Wschr.82 (1952), 1150-1151.
- 258) Letterer, E.: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung in ihrer Beziehung zur schleimigen Metamorphose und schleimigen Degeneration. Leipzig 1932.

- 259) Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Thieme 1959.
- 260) Lewy, F.H.: Die histologischen Grundlagen experimenteller Hyperkinesen bei diphtherisch infizierten Mäusen. Virch. Arch. path. Anat. 238 (1922) 252-261.
- 261) Leyden, E.: Über die Herzaffectationen bei der Diphtherie. Uschr. klin. Med. 4 (1882), 334-352.
- 262) Linzbach, A.J.: Die pathologische Anatomie des insuffizienten Herzens. In: Nauheimer Fortbildungslehrgang: Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz. 16 (1951), 3-23.
- 263) Linzbach, A.J.: Struktur und Funktion des gesunden und kranken Herzens. In: Klepzig, H.: Funktionsdiagnostik des Herzens. 5. Freibg. Symposion. 94-116, Springer 1958.
- 264) Linzbach, A.J.: Die pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: Hdb. d. Inn. Med. IX/1, 706-800, Springer 1960.
- 265) Löffler, F.: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. Mitt. aus d. kaiserl. Ges. amte 2 (1884), 421.
- 266) Lojacono, F. u. Sarcinella, G.G.: La proteina C reattiva nell'infezione tifoidea e difterica dell'infanzia. Aggiorn. mal. infez. 5 (1959), 341-348.
- 267) Lorenz, E.: Zur Pathogenese und Klinik der sog. Polyneuritis diphtherica. Österr. Z. Kinderheilk. 3 (1949), 75-86.
- 268) Lukoschek, P.: Das normale Meerschweinchen elektrokardiogramm und seine pathologische Veränderung bei Diphtherie. Diss. Düsseldorf 1954.
- 269) Lustig, B.: Über Polyneuritis postdiphtherica unter Bedingungen russischer Gefangenschaft. Ärztl. Wschr. 7, 18 (1952), 415-416.
- 270) Ma, W.S., Lieu, V.T. u. Tung, C.L.: Electrocardiographic and anatomical changes in rabbits poisoned by diphtheria toxin. Chin. Med. J. Suppl. 3 (1940), 574-587. Ref.: Kongr. Zbl. Inn. Med. 106 (1941), 700.
- 271) Maingault, V.O.A.: De la paralysie diphtérique, recherches cliniques sur les causes, la nature et le traitement de cette affection. Paris 1860.

- 272) Maino, G., Waksman, R. H. u. Karnovskij, M. I.: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. II. The effect of diphtheria toxin on linoleic biosynthesis by guinea pig nerve. J. Neuropath. exp. Neurol. 19 (1960), 7-24.
- 273) Maki, P.: Experimental studies of postdiphtheritic paralysis. Ref.: Zbl. Kinderheilk. 28 (1934), 308.
- 274) Mallison, R.: Über Pleocytose im Liquor bei postdiphtherischer Nervenschädigung und Bemerkungen zur klinischen Symptomatologie. Nervenarzt 20 (1949), 510-513.
- 275) Marvin, H. M.: The effect of diphtheria on the cardiovascular system. Amer. J. Dis. Childr. 29 (1925), 433-476.
- 276) Masshoff, W.: Untersuchungen über den Einfluss der Diphtherie auf die Gefäßverhältnisse des Herzens und auf die geweblichen Veränderungen am Herzmuskel. Arch. Kreislforsch. 3 (1938), 142-167.
- 277) Meessen, H.: Leber- und Herzmuskelnekrosen nach orthostatischem Kollaps. In: Experimentelle Histopathologie. Hsg. v. Meessen, H. 21-22. Thieme 1952.
- 278) Meessen, H.: Trübe Schwellung und Zelltod. In: Experimentelle Histopathologie. Hsg. v. Meessen, H. s. 57, Thieme. Stuttgart 1952.
- 279) Meessen, H.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. Hsg. v. Hauss, W. H. u. Losse, H. 1. Symposium an d. med. Univ. Klinik Münster Thieme. Stuttgart 1959.
- 280) Meessen, H. u. Poche, R.: Pathologische Morphologie. In: Das Herz des Menschen. Hsg. v. Bargmann, W. u. Doerr, W. 644, Thieme. Stuttgart 1960.
- 281) Mendel, K.: Zur Lehre von den Diphtherielähmungen. Neurol. Centralblatt 1 (1885), 128-134.
- 282) Mevenburg, H. v.: Allgemeine pathologische Anatomie der Muskelfaser. In: Hdb. d. path. Anat. u. Hist. Hsg. v. Henke-Jubarsch. IX/1. 299-344, Springer Berlin 1929.
- 283) Meyer, P.: Anatomische Untersuchungen über Diphtherie-Lähmungen. Virch. Arch. path. Anat. 85 (1881), 181-226.

- 284) Mingrino, F. u. D'Agostino, S.: Modificazione elettroforetica della sieroproteina nella difterite. *Aggiorn. pediat.* 10 (1959), 437.
- 285) Mishukova, F. A. u. Lebedeva, L. N.: Features of oxidative metabolism of cardiac muscle due to experimental diphtheritic intoxication. *Vopr. med. Khimii.* 6/3 (1960), 275-280. (russ.) Ref.: Abstracts of Sov. Med. 5 (1961), 523.
- 286) Mohr, H.: Zur Frage der Diphtherie-Myocarditis. *Dtsch. Ges. Wesen* 1 (1946), 337-341.
- 287) Möller, F.: On post-infectious nervous involvement. *Diss. Lund* 1949.
- 288) Mönckeberg, J. G.: Die Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskelsystems. In: *Hdb. d. Spez. path. Anat. u. Hist.* II, 290-540, Springer, Berlin 1924.
- 289) Mosebacher, K. O.: Allergie und Gewebshormone. *Med. Welt* 46 (1961), 2381-2384.
- 290) Mosler, F.: Über Collapsus nach Diphtherie. *Arch. f. Kinderheilk.* 14 (1873), 61-72.
- 291) Mouton, R. P.: Over het verband tussen toxiciteit en lysogeniteit bij *Corynebacterium diphtheriae*. *Diss. Leiden* 1959.
- 292) Muehlenkamp, P.: Über die nervösen Komplikationen bei Diphtherie. Beobachtungen an 4937 Diphtheriekranken (1921-33). *Klin. Wschr.* 13 (1934), 1424-1428.
- 293) Müller, J. H.: Toxin-production as related to the clinical severity of diphtheria. *J. Immunol.* 42 (1941), 353-360.
- 294) Müller, J. H.: Influence of iron on production of diphtheria toxin. *J. Immunol.* 42 (1941), 343-351.
- 295) Müller, H.: Über experimentelle Diphtherie-Polyneuritis. *Zschr. Kinderheilk.* 74 (1954), 454-467.
- 296) Nachmansohn, D.: Die Rolle des Acetylcholins in den Elementarvorgängen der Nervenleitung. *Erg. Physiol.* 48 (1955), 575-683.
- 297) Nachmansohn, D.: Mechanisms of impulse transmission across neuromuscular junctions. *Amer. J. Phys. Med.* 34 (1955), 33-45.
- 298) Nachmansohn, D.: *Molecular Biology*. Academic Press, New York 1960.
- 299) Nadrai, A.: Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter. *Erg. Inn. Med.* 60 (1941), 688-835.

- 300) Natin,I.u.Da Rin,C.: Alteraciones electrocardiograficas en la difteria.Sem.med. (Argent.)1 (1934), 1789-1861.
- 301) Niebauer,G.: Morphologie und Funktion der Mastzellen bei allergischen Reaktionen. Wien.klin.Wschr.102 (1963), 476.
- 302) Niehus,E.: Elektrokardiographische Studien am Meerschweinchen nach Injektion von Formol-Toxoid und einem Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemisch. Als Beitrag zur Frage der Wirksamkeit der Toxoidtherapie bei der Diphtherie. Diss. Hamburg 1951.
- 303) Nieuwenhuijse,P.: Über eine gewisse Selbständigkeit der Herzmuskelsegmente in pathologischen Verhältnissen. Verh.dtsch.Path.Ges.23 (1928), 491-495.
- 304) Niggemeyer,H.: Zur Pathomorphose der Diphtherie.I. Ein Beitrag zur Epidemiologie der diphtherischen Erkrankung, insbesondere ihrer toxischen Verlaufsform.Zschr. Kinderheilk. 68 (1950), 368-393.
- 305) Niggemeyer,H.: Zur Pathomorphose der Diphtherie.II Klinische Daten als Beitrag zum Pathomorphoseproblem und zur Frage der Prognostik aus dem initialen Krankheitsbild. Zschr.Kinderheilk. 68 (1950), 531-562.
- 306) Niggemeyer,H.u.Dubrausky,V.: Studien zur Pathogenese der metadiphtherischen Erkrankungen.Zschr. exp.Med.120 (1953), 627-650.
- 307) Niggemeyer,H.: Der Nachweis bisher unbekannter Gifte des Corynebacterium diphtheriae, ihre Bedeutung für das klinische Bild der Erkrankung sowie die antitoxische Therapie und Impfprophylaxe.Abb. paediat.(Basel) 195 (1955), 1-60.
- 308) Niggemeyer,H.: Diphtherieimmunität und Seuchenlage. Dtsch.med.Wschr.86 (1961), 1820-1823.
- 309) Niklowitz,W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Struktur der normalen und kollansgeschädigten Purkinje-Zelle. Beitr.path.Anat. 127 (1962), 424-449.
- 310) North,E.A.u.Doerv,H.M.: Inactivation of staphylococcal, Tetanus, and diphtheria-toxins by ganglioside.Brit.J.exp.Path.42 (1961), 23-29.
- 311) O-Donovan,P.: Auricular flutter after diphtheria in child-Lancet 1 (1929), 607-609.
- 312) Oertel,M.J.: Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie.Dtsch.Arch.klin.Med.8(1871), 242-354.

- 313) Oertel, M.J.: Über das Diphtherie-Gift und seine Wirkungsweise. Dtsch. med. Wschr. 15 (1890), 985-989.
- 314) Oheim, I.: Herzmuskelveränderungen bei Diphtherie, ihre zeitliche Aufeinanderfolge und topographische Verteilung. Zieg. Beitr. path. anat. 100 (1938), 195-221.
- 315) Oheim, I.: Herzmuskelverkalkung bei Diphtherie. Zieg. Beitr. path. anat. 100 (1938), 222-231.
- 316) Olitzki, L., Stuczynski, J.A.u. Grossowicz, W.: A symptomatic symptoms produced in the Syrian hamster (*Cricetus auratus*) by diphtherial toxin. J. Immunol. 60 (1948), 419-429.
- 317) O'Meara, R.A.O.: *Corynebacterium diphtheriae* and the composition of its toxin in relation to the severity of diphtheria. J. Path. Bact. 51 (1940), 317-335.
- 318) O'Meara, R.A.O.: Die Zusammensetzung des Diphtherie-toxins, seine Auswirkung auf den klinischen Verlauf der Diphtherie und die Folgerungen für die antitoxin-Therapie. Mschr. Kinderheilk. 98 (1950), 57-63.
- 319) Oppenheim, H.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin 1913.
- 320) Oppenheimer, E.: Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern. Zschr. exp. Med. 28 (1922), 96-105.
- 321) Oppenheimer, E.u. Koenigsfeld, H.: Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Schock. Zschr. exp. Med. 28 (1922), 106-121.
- 322) Ortmann, R.: Über die Einförmigkeit morphologischer Reaktionen der Ganglienzellen nach experimentellen Eingriffen. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 167 (1952), 431-441.
- 323) Otto, E.: Über elektrokardiographische Untersuchungen bei Diphtherie-Kranken und über Behandlungsergebnisse. Hippokratès 1 (1935), 668-675.
- 324) Pakusa, V.: Die Polyneuritis als seltene Krankheitsform nach der Diphtherie Erwachsener. Diss. Münster 1951.
- 325) Panndorf, H.: Untersuchungen über das Ekg beim Meerschweinchen, unter Berücksichtigung der Veränderung durch Rutin. Diss. Leipzig 1961.

- 326) Pannenheimer, A.M.u.Hendee, E.D.: Diphtheria toxin:iron enzymes of *Corynebacterium diphtheriae* and their possible relation to diphtheria toxin. J.Biol.Chem.171 (1947), 707-713.
- 327) Parade, G.W.u.Petersen, N.: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Diphtherie. Jb.Kinderheilk. 145 (1935), 22-30.
- 328) Paschlaw, G.: Neue Erkenntnisse über Diphtherie. Med.Welt (1951), 1339-1342.
- 329) Peters, G.: Die Veränderungen des Zentralnervensystems bei anderweitigen körperlichen Erkrankungen sowie nach chemischen und physikalischen Einwirkungen. In: Lehrb.d.spez.path.Anat.III/2, 691-748. Hsg.v.Staemmler, H.de Gruyter, Berlin 1961.
- 330) Peterson, R.R., Yonezawa, T.u.Murray, N.R.: Experimental demyelination with diphtherial toxin in cultures of dorsal root. Proc.IVth intern.congr.Neuropath.11, 274-278, Thieme, Stuttgart 1962.
- 331) Peterson, R.R.u.Murray, N.R.: Patterns of peripheral demyelination in vitro. Ann.N.Y.Acad.Sci.122 (1965), 39-50.
- 332) Pette, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Thieme 1942.
- 333) Pette, H.: Diskussion. Mschr.Kinderheilk. 98 (1950), 72.
- 334) Pierson, R.H.: Über Polyneuritis acuta. Volkm.Sammlg.klin.Vortr. 229 (1882).
- 335) Pope, C.G.Stevens, M.F., Casparv, E.A.u.Fenton, E.I.: Some new observations on diphtheria toxin and antitoxin. Brit.J.exp.Path.32 (1951), 246-258.
- 336) Pratt, C.T.G.: The electrocardiogram of the guinea-pig. J.Physiol.92 (1938), 268-272.
- 337) Preisz, H.: Beiträge zur Anatomie der diphtherischen Lähmungen. Dtsch.Zschr.Nervenheilk.6 (1894), 95-114.
- 338) Prévot, M.: Hémiparalysie vélo-pharyngée amygdalite diphthérique homolaterale. Zbl.ges. Neurol.Psychiat. 108 (1950), 81.
- 339) Promyslov, M.S.: Besondere Veränderungen der Stickstoffverbindungen im Zentralnervensystem bei verschiedenen toxischen Infektionsprozessen. Biochem.Nerv.sist.179, Kiev 1954 (russ.) Ref.in: Gastrow, M.: Die Biochemie des Nervensystems. Berichte des Osteuropa-Institutes an der Freien Univ. Berlin, Heft 26, Berlin 1956.

- 340) Queckenstedt: Über Veränderungen der Spinalflüssigkeit bei Erkrankungen peripherer Nerven, insbesondere bei Polyneuritis und bei Ischias. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 57 (1907), 316-329.
- 341) Quest, R.: Über das Verhalten der Erregbarkeit der peripheren Nerven im Verlaufe von post-diphtherischen Lähmungen. Mschr. Kinderheilk. 53 (1932), 229-234.
- 342) Rajka, E.: Allergie und allergische Erkrankungen. Bd. II, Budapest 1959.
- 343) Ranke, O. F.: Physiologie des Zentralnervensystems vom Standpunkt der Regulationslehre. Hsg. v. Keidel, W. D. Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1960.
- 344) Rašková, H.: Pharmacology of some toxins. Prague 1958.
- 345) Rein, H. u. Schneider, M.: Physiologie des Menschen, Springer 1960.
- 346) Reisner, H.: Zur Frage der postdiphtherischen Polyneuritis, Wien. klin. Wschr. 59 (1947), 647-651.
- 347) Ribbert, H.: Über Myocarderkrankungen nach Diphtherie. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 5 (1900), 1-14.
- 348) Ribbert, H.: Über die subendocardialen Blutungen im Bereich des Atrioventrikular-Bündels. Wien. Klin. Wschr. 6 (1915), 314-317.
- 349) Richter, H.: Pathologische Anatomie und Pathogenese der Tabes. In: Hdb. d. Neurol. Bd. 16, 443. Hsg. v. Bumke-Foerster, Berlin 1935.
- 350) Ricker, G.: Allgemeine Pathophysiologie von A. D. Speransky, s. 69. Marquardt, Stuttgart 1947.
- 351) Rissotto, A. A., Natin, J. u. Da Rin, C.: Las disociaciones auriculoventriculares por interferencia en la difteria. Contribucion al estudio de su patogenia. Prensa med. argent. 25 (1938), 274-281.
- 352) Robertson, J. D.: The ultrastructure of nodes of Ranvier in frog nerve fibers. J. Physiol. 137 (1957), 8-9.
- 353) Roemheld, L.: Zur Klinik postdiphtherischer Pseudotabes (Liquorbefunde bei postdiphtherischer Lähmung). Dtsch. med. Wschr. 35 (1909), 669-671.
- 354) Rössle, R.: Über wenig beachtete Formen der Entzündung von Parenchymen und ihre Beziehung zu Organsklerosen. Verh. dtsch. Path. Ges. 27 Tg. (1934), 152-164.

- 355) Rössle, R.: Über Grenzformen der Entzündung und über die seröse Organentzündung im Besonderen. Klin. Wschr. 14 (1935), 769-773.
- 355a) Rössner, W.: Methodische Grundlagen des elektro-encephalographischen Experiments am Meerschweinchen. Pallasverlag, Lochham bei München, 1967.
- 356) Rohmer, P.: Elektrokardiographische und anatomische Untersuchungen über den Diphtherieherztod und dessen Beziehung zum Reizleitungssystem. Mü.med. Wschr. 60 (1913), 36-37.
- 357) Rokitsanskv, K.V. zit. nach Gins, H.A. (145).
- 358) Rolleston, J.D.: Discussion. Proc. roy. soc. med. 24 (1930/31), 322.
- 359) Romberg, E.: Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Dtsch. Arch. klin. Med. 48 (1891), 369-413.
- 360) Romberg, E.: Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Dtsch. Arch. klin. Med. 49 (1892), 413-441.
- 361) Romberg, E., Pässler, H. u. Bruhns, C.: Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 64 (1899), 652-763.
- 362) Rosenbach, J.: Über Myocarditis diphtherica. Virch. Arch. path. Anat. 70 (1877), 352-370.
- 363) Rostoski, O.: Über Diphtherie. Mü.med. Wschr. 85 (1938), 343-440.
- 364) Rostoski, O.: Über den dauernden Herzschaden nach überstandener Diphtherie. Zschr. Kreislforsch. 35 (1943), 81-101.
- 365) Roths Schuh, K.E.: Vom spiritus animalis zum Nervenaktionsstrom. Ciba-Zsch. 89, Bd. 8 (1958), 2950-2980.
- 366) Ruberti, A. u. Pirrelli, A.: Il quadro lipoproteico nella infezione difterica (comunicazione preventiva). Arcispeda S. Anna Ferrara 10 (1957), 757-761.
- 367) Saphir, O.: Spezielle Pathologie, Thieme, 1958.
- 368) Scagliosi, G.: Über die Veränderung des Herzmuskels bei Diphtherie. Virch. Arch. path. Anat. 146 (1896), 115-128.
- 369) Schaefer, H.: Elektrophysiologie. Deuticke, Wien 1940.

- 370) Schaefer, H.: Die Bedeutung des EKG für die Funktionsdiagnostik des Herzens. In: 5. Freibg. Symposion: Die Funktionsdiagnostik des Herzens. 13-36. Springer 1958.
- 371) Schaltenbrand, G.: Bericht über den Kongress für Neurol. u. Psychiat. Tübingen 1947, Alma Mater-Verlag, Tübingen 1947. Zit. n. Niggemeyer, Dubrausky (306).
- 372) Schaltenbrand, G. u. Steger, J.: Seröse Polyneuritis und hepatorenales Syndrom. Dtsch. Arch. klin. Med. 198 (1951), 673-685.
- 373) Schaltenbrand, G.: Krankheiten des Nervensystems. In: I. Bd. Inn. Med., Bd. 2. hsg. v. Dennig, H. Thieme 1964.
- 374) Schauer, A.: Die Histo- und Biochemie der akuten Entzündung. M. med. Wschr. 106 (1964). 799-803.
- 375) Scheibe, O.: Eigenregulationsmechanismen und Behandlung des chirurgischen Schocks und seiner Folgen. Med. Welt 16 (1965), 785-793.
- 376) Scheid, W.: Zur nosologischen Stellung der postdiphtherischen Polyneuritis. In: Festschr. f. K. Schneider. Arb. zur Psychiat. Neurol. u. Grenzgeb. 250-272. 1947.
- 377) Scheid, W.: Die sog. Neurotabes peripherica nach Diphtherie. Nervenarzt 19 (1948). 323-327.
- 378) Scheid, W.: Zur Klinik der neurologischen Komplikationen der Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 73 (1948). 585-589.
- 379) Scheid, W. u. Wieck, H.: Klinische Befunde bei Diphtherielähmungen im Hinblick auf die Frage der Pathogenese. Wschr. d. Neurol. 17 (1949). 503-532.
- 380) Scheid, W.: Diphtherie-Lähmungen und Liquorveränderungen. Nervenarzt 22 (1951), 81-87.
- 381) Scheid, W. u. Peters, G.: Über die tödlich verlaufenden Diphtherielähmungen unter besonderer Berücksichtigung der anatomischen Befunde. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 167 (1951). 355-390.
- 382) Scheid, W. u. Wieck, H.: Ergebnisse systematischer Untersuchungen über die Ursache der zeitweiligen Häufung neurologischer Diphtheriekomplikationen. Schweiz. Arch. Neurol. 69 (1952). 269-286.
- 383) Scheid, W.: Über postdiphtherischen Lähmungen. Nervenarzt 29 (1958). 529-533.

- 384) Scheid, W.: Zur Klinik der Polyneuritiden. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 149-157.
- 385) Scheid, W.: Diphtherische Polyneuritis. In: Hb.d. Neurologie. hsg.v. Scheid, W. Thieme 1962.
- 386) Scheller, H.: Die Erkrankungen der peripheren Nerven. In: Hb.d. Inn.Med. V/2. 253-262, Springer 1953.
- 387) Schiff, W.: Über einen *in vivo* wirksamen antihämolytischen Schutzstoff ("Diphthin") aus Corynebakterien. Pathologia et microbiologia 24 (1961), 299-306.
- 388) Schinzel, G.: Das Elektrokardiogramm der kleinen Laboratoriumstiere. Diss. München 1936.
- 389) Schlaudt, L.: Elektrokardiographische Untersuchungen an Diphtheriekranken. Diss. Mainz 1948.
- 390) Schmid, W.u. Biess, M.: Über die Grenzbedingungen von Zelleben und spezifische Zellfunktion am isolierten Muskel. Pflüg. Arch. Ges. Physiol. 263 (1956), 492-510.
- 391) Schmid, P.: Eosin und Diphtherie-toxin. Virch. Arch. path. Anat. 349 (1950), 331-338.
- 392) Schmidt, H.u. Stockhusen, P.: Über die Bindung von Diphtheriegift an Gewebszellen und dessen Lösungsmöglichkeit durch Antitoxin. Dtsch. med. Wschr. 62 (1936), 966-969.
- 393) Schmidt, H.: Diphtherie-Probleme. In: Behringwerk-mitteilungen. 39 (1961), 39-129.
- 394) Schnitzler, A.: Histamin und Stress. Mi. med. Wschr. 97 (1955), 465-469.
- 395) Schölmerich, P.: Myocarditis und weitere Myocardonathien. In: Hb.d. inn. Med. IX/2. 869. Springer 1960.
- 396) Schulz, H., Löw, H.u. Franster, L.: Elektronenmikroskopische Studien an Längsschnitten von thyroxin-behandelten Ratten. Proc. Stockholm conf. 1956, 134-137.
- 397) Schürmann, P.u. MacMahon, H.K.: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blut-Gewebs-Schranke. Virch. Arch. path. Anat. 291 (1933), 47-218.
- 398) Schwab, R.: Experimentelle Untersuchung über die Entstehung des Infarktbildes im Extremitätenelektrokardiogramm. Zschr. exp. Med. 103 (1938), 1-56.
- 399) Schwarz, W.: Osservazioni elettrocardiografiche in alcune malattie infettive acute (Difterite, Scarlatina). Cuore e Circolaz. 18 (1934), 166-176.

- 400) Schwarz, O.F., Eibl, H. u. Zischka, W.: Die Wirkungen von Toxinen auf Fermente. II. über den Einfluß von Diphtherie-Toxin auf den Lactat- und Pyruvatstoffwechsel in Meerschweincheneweiben. *Mh. f. Chem.* 82 (1951), 391-394.
- 401) Schwiesk, H. u. Riecker, G.: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. In: *Hdb. d. inn. Med.* IX/1, 1-400. Springer 1960.
- 402) Seckel, H.: Herz- und Kreislaufreflexe bei kindlicher Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* 143 (1943), 269-305.
- 403) Seckel, H.: über konstitutionelle Disposition zu schwerer Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* 145 (1945), 9.
- 404) Seckel, H.: Die Tyologie der Halsdiphtherie. Morphologie, Statistik, Pathogenese. *Abh. aus d. Kinderheilk. und ihren Grenzgeb.* Heft 44, Karner, Berlin 1937.
- 405) Seemüller, G.: über ein paradoxes serologisches Phänomen "giftiges Serum wird durch Zusatz von Gift ungiftig". *Schweiz. Z. Path. Bact.* 6 (1943), 335.
- 406) Selve, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Thieme, Stuttgart 1953.
- 407) Selve, H.: Bindegewebskrankheiten und Hormone. *Bshg. Jg. f. ärztl. Fortbildg.* 7 (1959), 129-139.
- 408) Senay, I. C., Knzinger, M. D. u. Hines, H. M.: Production of dystrophic lesions in skeletal muscles of Dutch rabbit. *Arch. Path.* 66 (1958), 344-351.
- 409) Shookhoff, Ch. u. Taran, L. M.: Electrocardiographic studies in infectious diseases. *Amer. J. Dis. Childr.* 42 (1931), 811-836.
- 410) Simpson, J. A.: Biology and disease of the peripheral nerves. *Brit. med. J.* 2 (1964), 709-714.
- 411) Skalweit: Zur Diagnose und Pathogenese der postdiphtherischen Lähmungen und ihrer Bedeutung für das Diphtherienproblem. *Zbl. f. ges. Neurol. Psychiat.* 108 (1950), 324.
- 412) Skorodumova, J. V. u. Amiantova, L. D.: In: *Fiziologiya i patologiya Krovoobrashcheniya i dvkhaniya*, S. 21-23, Moskva 1960 (russ.) (Characteristics of diphtherical myocarditis in rabbits with different types of nervous system. Ref.: Abstracts of *Sov. med.* 5 (1961), 1575.

- 413) Slauck: Experimentelle Untersuchungen mit Diphtherietoxin. Mii.med.Wschr. 79 (1932). 705-706.
- 414) Smirnova, J.V.: Änderungen einiger Phosphatfraktionen des Sympathicusganglions in Abhängigkeit von seinem Funktionszustand. (russ.) Biochimia 17 (1952). 432. Ref.: in: Gastrow, M.: Die Biochemie des Nervensystems. Berichte aus d. Osteuropa. Inst. d. Freien Univ. Berlin, Heft 26, Berlin 1956.
- 415) Smith, W.B., Beamer, P.R., Vellios, F., u. Schulz, D.M.: Principles of human pathology. 244. Oxford Univ. Press, New York 1959.
- 416) Smith, J.C.: Heart in diphtheria. J. Amer. med. Assoc. 77 (1921). 765-772.
- 417) Sokolova, V.G.: Adenosintriphosphatase activity of the heart muscle of guinea-pig with diphtheritic myocarditis (russ.) Ukrainsk. biokh. zh. 28/2, (1956), 201-206. Ref.: Abstracts of Sov. med. 1 (1957), 317.
- 418) Spang, K.: Das Elektrokardiogramm bei der Diphtherie. Arch. f. Kreislforsch. Bd. XII, 9-12, 343-416 und Bd. XIII. 1-3 (1943). 1-34.
- 419) Spechter, H.J.: Über krankhafte Elektrokardiogrammveränderungen bei Diphtherie. Diss. Erlangen 1944.
- 420) Speransky, A.D.: Grundlagen der Theorie der Medizin. Naenger. Berlin 1949.
- 421) Spieler, W.: Zur Pathogenese der postdiphtherischen Lähmungen und des Herztodes bei Diphtherie. Arb. neur. Inst. Wien. Univ. 15 (1907). 512.
- 422) Staemmler, M.: Das Myocard. In: Hb. d. spez. path. Anat. 1, 138. Hs. Staemmler, M. de Gruyter, Berlin 1956.
- 423) Stauder, K.H.: Probleme und Ergebnisse der Pharmakotherapie in der Neurologie und Psychiatrie. Fortschr. d. Neurol. Psychiat. u. Grenzgeb. 21 (1953), 399-448.
- 424) Stecher, R.M.: Complete intraventricular block. Amer. Heart. J. 4 (1929). 715-724.
- 425) Stecher, R.M.: Electrocardiographic changes in diphtheria: complete auriculoventricular dissociation. Amer. Heart J. 4 (1929), 545-558.
- 426a) Stein, H., u. Weizsäcker, V.v.: Zur Pathologie der Sensibilität. Exp. d. Physiol. 27 (1928). 657-708.

- 426b) Stransky, A.: Über diskontinuierliche Zerfallsprozesse an der peripheren Nervenfasern. *Zschr. Psychiat. Neurol.* 1 (1903), 169.
- 427) Straub, R.: Der Einfluß von Acetylcholin, Aserin und Prostigmin auf das Ruhepotential markhaltiger Nervenfasern. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 13 (1955), 34-36.
- 428) Strauss, N. u. Hendee, E. D.: The effects of diphtheria toxin on the metabolism of HeLa cells. *J. exp. med.* 109 (1959), 145-163.
- 429) Ströder, J.: Untersuchungen über Permeabilitätsprobleme bei Diphtherie-intoxikation (Studien zur Pathophysiologie der diphtherischen Intoxikation). *Frg. inn. Med. Kinderheilk.* 62 (1942), 532-616.
- 430) Ströder, J. u. Stüttgen, G.: Untersuchungen über die Aktivität des acetylcholinzerstörenden Blutfermentes bei Krankheiten aus dem Gebiet der Kinderheilkunde und der Erwachsenenmedizin. Ein Beitrag zur vegetativen Regulation. *Zschr. Kinderheilk.* 65 (1947), 179-193.
- 431) Ströder, J.: Zur Pathogenese der toxischen Diphtherie im Kindesalter. *Mscr. Kinderheilk.* 98 (1950), 51-57.
- 432) Ströder, J. u. Niggemeyer, H.: Zur Epidemiologie der Säuglingsdiphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* 75 (1950), 926-929.
- 433) Ströder, J. u. Niggemeyer, H.: Studien über Lipoereiweiß bei lähmungsfreier Diphtherie. Ein Beitrag zur Pathogenese. *Arch. Kinderheilk.* 141 (1951), 213-220.
- 434) Ströder, J. u. Niggemeyer, H.: Die Diphtherie. In: *Hdb. d. Kinderheilk. V.*, 325-359. Springer 1963.
- 435) Struppeler, A.: Elektrodiagnostik. In: *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*. Hsg. v. Bodechtel, G. 911-927, Thieme, Stuttgart 1958.
- 436) Sturm, W.: Symptomatologie diphtherischer Herz- und Kreislaufkomplikationen. *Ärzt. Wschr.* 6 (1951), 505-508.
- 437) Sturm, W.: Besonderheiten im gegenwärtigen Bild der Erwachsenenendiphtherie. *Ärzt. Wschr.* 6 (1951), 879-891.
- 438) Sunderland, S. u. Bradley, K. G.: The perineurium of peripheral nerves. *Anat. rec.* 113 (1952), 125-141.
- 439) Szent-Györgyi, A.: Chemical physiology of contraction in body and heart muscle. *Acad. Press.* New York 1953.

- 440) Szent-Györgyi, A.: General views on the chemistry of muscle contraction. *Bibl. cardiol. Summ.* 6 (Basel), (1956), 6-51.
- 441) Wanaka, T.: Über die Veränderungen der Herzmuskulatur bei Diphtherie, zugleich ein Beitrag zur Frage der Selbständigkeit des Atrioventrikular-Bündels. *Virch. Arch. path. anat.* 207 (1912), 115-137.
- 442) Tasaki, J.: Nervous transmission. Thomas, Springfield-III, 1953.
- 443) Tasaki, J.: Initiation and abolition of action potential of single node of Ranvier. *J. gen. Physiol.* 39 (1956), 377-395.
- 444) Tellenbach, H.: Diphtherie und diphtherische Nervenschäden. *Dtsch. Wschr. Nervenheilk.* 165 (1951), 552-595.
- 445) Thon, A.: Die pathologischen Veränderungen des Nervensystems bei Diphtherie. *Diss. Heidelberg* 1946.
- 446) Tietelbaum, F. J.: Einige Herz- und Gefäßveränderungen im Zeitraum der Polyneuritis bei toxischer Diphtherie (russ.). *Pediatrics* 197 (1953), 17-22.
- 447) Tkacheva, M. N.: Diphtheria figures in foreign countries in the post-war years (russ.). *Zh. Mikrob. epid. i immunbiol.* 9 (1959), 25-32. Ref.: *Abstracts of Sov. Med.* 4 (1960), 1235.
- 448) Tonutti, E.: Experimentelles zum Problem der Toxinwirkung auf zelluläre Substrate. *Die Pharmazie* 10 (1949), 441-444.
- 449) Tonutti, E.: Zur Analyse der pathophysiologischen Reaktionsmöglichkeiten des Organismus. Vorläufige Mitteilung. Diphtherie-Toxin und Intoxikation nach Verbrennungen. *Klin. Wschr.* 27 (1949), 569-570.
- 450) Tonutti, E.: Experimentelle Grundlagen zum Problem der hormonalen Beeinflussung des örtlichen Krankheitsgeschehens. *Dtsch. med. Wschr.* 76 (1951), 1040-1044.
- 451) Trömmner, W. u. Jakob, A.: Enddiphtherische Bulbaerlähmung. *Zschr. ges. Neurol. Psychiat.* 15 (1913), 18-34.
- 452) Trousseau, A.: Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Bd. I, 312. Paris 1861.
- 453) Vandenhoevel, P. S.: Structural studies of biological membranes: the structure of myelin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 122 (1965), 57-76.

- 454) Vaskovskaya, L.J.u. Thragimova, N.J.: Some atypical complications of the nervous system in diphtheria (russ.) Med.Zh.Uz.4 (1957), 24-26. Ref.: Abstracts of Sov.med.2 (1958), 1091.
- 455) Veith, G.: Untersuchungen über die Histologie der Polyneuritis diphtherica. Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 110 (1949), 567-606.
- 456) Vernev, E.B.: Über die Verwendung von Nadelelektroden in der Elektrokardiographie. Arch.exp.Path.u.Pharm.104 (1924), 170-176.
- 457) Villaverde, J.M.de: Histopathologie der Neuritis und Polyneuritis. In: Hdb.d.Neurol.hsg.v. Bumke-Roenster. Bd.IX, 145-191, Berlin 1935.
- 458) Vizoso, A.D.: The relationship between internodal length and growth in human nerves. J.Anat.(Lond.) 84 (1950), 342-353.
- 459) Wagner, R.: Probleme und Beispiele biologischer Regelung. Thieme, Stuttgart 1954.
- 460) Waksman, B.H.u.Adams, R.D.: Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. J.exp.Med.102 (1955), 213-235.
- 461) Waksman, B.H., Adams, R.D.u.Mansmann, H.C.: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea-pig. J.exp.med. 105 (1957), 591-621.
- 462) Waksman, B.H.; Experimental study^{of} diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea-pig.III. The blood-nerve barrier in the rabbit. J.Neuropath.exp. Neurol. 20 (1961), 35-77.
- 463) Walshe, F.M.R.: Postdiphtheritic paralysis. Note on a form following cutaneous diphtheria. Lancet 2 (1918), 232.
- 464) Walshe, F.M.R.: On the pathogenesis of diphtheritic paralysis. Clinical observations on the paralysis of faucial and extra-faucial diphtheria, with an analysis of thirty cases following skin and wound infections. Quart.J.med.11 (1918/19), 141.
- 465) Walter, F.K.: Zur Frage der Lokalisation der Polyneuritis. Zschr.Neurol.44 (1918), 150-178.

- 466) Wankel, U.: Elektrokardiographische Studien an Meerschweinchen nach Injektion von Diphtherieformoltoxoid und einem Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemisch. Als Beitrag zur Frage der Wirksamkeit der Toxoidtherapie bei der Diphtherie. Diss. Hamburg 1949.
- 467) Weber, H.: Über die Lähmungen nach Diphtheria. Virch. Arch. path. Anat. 25 (1862), 144-144.
- 468) Webster, H. F., Spiro, D., Waksman, B. H. u. Adams, R. D.: Phase and electron microscopic studies of experimental demyelination. J. Neuro-path. exp. Neurol. 20 (1961), 5-34.
- 469) Weiss, P. u. Hiscoe, H. B.: Experiments on the mechanism of nerve growth. J. exp. Zool. 107 (1948), 315-395.
- 470) Weizsäcker, V. v.: Natur und Geist. Kindler, München 1964.
- 471) Wermeckerken, J. I. v.: Circulatiestoornis bij Diphtherie. Diss. Groningen 1949.
- 472) Werner: zit. n. Leyden, R. (261).
- 473) Wexberg, E.: Neuritis und Polyneuritis durch Infektion. In: Hdb. d. Neurol. Hsg. v. Bumke-Roerster, IX, 69-139, 1935.
- 474) Widowitz, P.: "Puppenaugen"-Symptom bei postdiphtherischer Lähmung. Mh. med. Wschr. 68 (1921), 1647-1675.
- 475) Wiecha, D. u. Stefanko, St.: Einige Bemerkungen zum klinisch-pathologischen Bilde des späten polyneuritischen Todes bei der Diphtherie. Arch. f. Kinderheilk. 170 (1964), 278-284.
- 476) Wieck, H.: Über die klinische Verwertbarkeit der sog. charakteristischen Zeiterregbarkeit des Muskels. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 159 (1948), 299-313.
- 477) Wieck, H.: Über die motorische und sensible Chronaxie im Verlauf der postdiphtherischen Polyneuritis. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 167 (1951), 111-129.
- 478) Wieck, H.: Die Verlaufs- und Zeitgesetzmäßigkeiten im Ablauf der diphtherischen Lähmungen. Nervenarzt 23 (1952), 364-368.
- 479) Wieck, H.: Probleme der Polyneuritiden. Fortschr. Neurol. Psychiat. u. Grenzgeb. 23 (1955), 379-473.
- 480) Wieck, H.: Das klinische Erscheinungsbild der Polyneuritiden und die zugrunde liegenden Krankheitsprozesse. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 179 (1959), 309-322.

- 481) Wildführ, G.: Zur Frage des cerebralen Diphtherietodes. Zschr. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. 3 (1948), 267-268.
- 482) Wildführ, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der kulturellen Toxizität und Virulenz der Diphtheriebakterientypen, der Veränderlichkeit des Gynmitis in vivo und der hierdurch bedingten Virulenzsteigerungen. Zbl. Bakt. 151 (1949), 20-30.
- 483) Wildführ, G.: Zur Frage der Bakteriämie im Beginn der Diphtherie. Zbl. Bakt. 154 (1949), 14-17.
- 484) Wildführ, G.: Zur Frage der jahreszeitlichen Virulenzschwankungen der Diphtheriebakterien. Z. Immun.forsch. 106 (1949), 555.
- 485) Wildführ, G.: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie. Thieme 1959.
- 486) Williams, P.T., u. London, D.N.: Paranodal apparatus of peripheral myelinated nerve fibres of mammals. Nature (Lond.) 198 (1963), 670-673.
- 487) Willich, G.: Das Elektrokardiogramm des Meerschweinchens. Diss. Hamburg 1947.
- 488) Windorfer, A.: Neurologische Diphtheriekomplikationen. Med. Klin. 42 (1947), 584-587.
- 489) Wittels, R., u. Bressler, R.: Biochemical lesion of diphtheria toxin in the heart. J. clin. invest. 43 (1964), 630-637.
- 490) Wuhrmann, F.: Die Myocardose. Schwabe, Basel 1956.
- 491) Wulffius, G.: Ein Beitrag zur Frage der lokalen Eosinophilie bei diphtherischer Myocarditis. Frankf. Z. Path. 16 (1915), 58.
- 492) Yampolskaya, J.: Clinical aspects of diphtheritic polyradiculoneuritis (russ.). Pediatriya 2 (1958), 19-25. Ref.: Abstracts of Sov. med. 3 (1959), 855.
- 493) Young, J.Z.: in: Genetic neurology. Hsg. v. Weiss, P. S. 92. Univ. Press, Chicago 1950.
- 494) Zikowsky, J.: Rachen-, Nasen-, Kehlkopf-diphtherie. In: Die Diphtherie. Hsg. v. Hamburger, F. S. 81. Berlin-Wien, Urban-Schwarzenberg 1937..
- 495) Zinsser, H.: Microbiology, Appleton, Century-Crofts, Inc. New York 1960.

- 496) Zischka, V., Wibl, H., Schwarz, O. F. u. Hoffmann-Ostenhof-O.:
Die Wirkung von Toxinen auf Fermente.
III. Der Gehalt von Laktat und
Pyruvat in Geweben und im Blut
diphtherievergifteter Meerschwein-
chen. *Mh.f.Chem.* 82 (1951), 571-574.
- 497) Zischka, V.:
Zur Ursachenrelation von morpholo-
gischem Bild und biochemischen Be-
funden im Gewebsstoffwechsel, unter-
sucht am Beispiel der experimentel-
len Diphtherie-Intoxikation.
Beitr. path. Anat. 112 (1952), 321-335.
- 498) Zuckermann, B.:
Grundriß und Atlas der Elektrokardio-
graphie. Leipzig 1959.

Herrn Professor Dr. med. E. Frick danke ich für die
Überlassung des Themas und Anregungen, Herrn Dr. med.
H. Angstwurm für seine Unterstützung bei der elektro-
kardiographischen Bearbeitung.

L e b e n s l a u f

Am 4. Januar 1942 in Pilsen/CSRR als Tochter des
Facharztes für Chirurgie Dr. Josef Thoma und
seiner Ehefrau Hildegard, geb. Niemetz geboren.

1947 bis 1951 Volksschule in Viechtach/Niederbayern.

1951 bis 1960 Realgymnasium der Ursulinen in Straubing.

Abitur am 13. Juni 1960.

Medizinstudium von 1960 bis 1966 an den Universitäten
München und Wien. Staatsexamen am 8. Februar 1967 in
München.

Zur Zeit Medizinalassistentin am Pathologischen Institut
der Freien Universität Berlin.

Christine Thoma

